Aus der Abteilung für Transfusionswesen mit Blutbank
Direktor: Professor Dr. W. Schneider
des Zentralinstitutes für Anaesthesiologie und Transfusionswesen der Universität Tübingen

Epidemiologie und Klinik der Posttransfusionshepatitis im Raum Tübingen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
SUSANNE BLESSING
aus Tübingen

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543907_0035

Aus der Abteilung für Transfusionswesen mit Blutbank
Direktor: Professor Dr. W. Schneider
des Zentralinstitutes für Anaesthesiologie und Transfusionswesen der Universität Tübingen

Epidemiologie und Klinik der Posttransfusionshepatitis im Raum Tübingen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
SUSANNE BLESSING
aus Tübingen

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Schneider
2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Heller

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.0.	Einführung	1
1.1.	Virushepatitis	1
1.1.1.	Historischer Überblick	1
1.1.2.	Hepatitisviren	4
1.1.2.1.	Hepatitis A-Virus	4
1.1.2.2.	Hepatitis B-Virus	6
1.1.2.3.	Hepatitis non A non B	9
1.1.2.4.	Epstein-Barr-Virus	11
1.1.2.5.	Cytomegalievirus	11
1.2.	Posttransfusionshepatitis	12
1.2.1.	Geschichtliche Entwicklung	12
1.2.2.	Risikogruppen und Risikofaktoren	16
1.2.2.1.	Blutempfänger	16
1.2.2.2.	Blutspender	16
1.2.2.3.	Blutprodukte	17
1.2.3.	Prophylaxemöglichkeiten	18
1.3.	Aufgabenstellung	19
2.0.	Methodik	20
2.1.	Patientengruppen	20
2.2.	Diagnostische Maßnahmen	20
2.3.	PTH-Parameter und Differentialdiagnostik	21
2.4.	Statistische Methoden	24
3.0.	Ergebnisse	25
3.1.	Inzidenz der einzelnen akuten Virushepatitiden	25
3.1.1.	Epidemiologische und klinische Beobachtungen	26
3.1.2.	Hepatitis non A non B	30
3.1.3.	Posttransfusionshepatitis	33
3.2.	Analyse der gemeldeten PTH-Fälle von 1973 bis 1979	35
4.0.	Diskussion	47
4.1.	Inzidenz und Verlauf der akuten Virushepatitiden	47
4.2.	Posttransfusionshepatitis	49
4.2.1.	Screening, Konservennachuntersuchung	49
4.2.2.	Transfusionsindikation und zusätzliche Risikofaktoren	53
4.2.3.	Typ der Transfusionshepatitis	55
4.2.4.	Schlußbetrachtung	58
5.0.	Zusammenfassung	59
6.0.	Literaturverzeichnis	60

Abkürzungen

HA	Hepatitis A
HAV	Hepatitis A-Virus
anti-HAV	Antikörper gegen das Hepatitis A-Virus
HB	Hepatitis B
HBV	Hepatitis B-Virus
HB_sAg	Hepatitis B-surface-Antigen
HB_cAg	Hepatitis B-core-Antigen
HB_eAg	Hepatitis B-e-Antigen
anti-HB_s	Antikörper gegen HB_sAg
anti-HB_c	Antikörper gegen HB_cAg
anti-HB_e	Antikörper gegen HB_eAg
HBIG	Hepatitis B-Hyperimmunglobulin
EBV	Epstein-Barr-Virus
CMV	Cytomegalievirus
PTH	Posttransfusionshepatitis
HLM	Herz-Lungen-Maschine
RIA	Radioimmunoassay
CEP	Counterelectrophoresis
RPHA	Reverse Passive Hemagglutination

EINFÜHRUNG

VIRUSHEPATITIS - Historischer Überblick

Wie man Berichten der medizinischen Schulen von Kos und Knidos entnehmen kann, war die epidemische Gelbsucht den Ärzten bereits im Altertum bekannt. Ebenso existiert ein Brief von Papst Zacharias an Erzbischof Bonifatius von Mainz aus dem Jahre 751, in dem die Problematik der an Gelbsucht erkrankten Patienten angesprochen und strenge Isolation als medizinische Maßnahme angeraten wurde (nach 22).

Noch in späteren Zeiten wurden zahlreiche Epidemien beschrieben, die besonders in Phasen schlechter medizinischer und hygienischer Versorgung oder ganz allgemein in Notsituationen auftraten. Als Beispiel seien der amerikanische Sezessionskrieg und die beiden Weltkriege genannt.

Im Laufe der Zeit haben sich die Ansichten über die Hepatitisentstehung immer wieder geändert. So hing man beispielsweise noch lange der Virchow'schen Theorie vom Icterus catarrhalis, dem durch einen Schleimpfropf verstopften Gallengang, an.

Zunächst betrachtete man den oralen Übertragungsweg als den einzig wahrscheinlichen, obwohl schon 1883 eine parenterale Übertragung beobachtet wurde: In einer Bremer Werft erkrankten nach einer Pockenschutzimpfung 191 von 1 289 Arbeitern, die alle denselben Impfstoff erhalten hatten, während von 500 Personen, denen eine andere Lymphe appliziert worden war, kein einziger irgendwelche Hepatitissymptome zeigte (nach 11).

Allgemein hing man damals der Meinung an, daß eigentlich nur Malaria und Syphilis hämatogen übertragen werden können; mit der zunehmenden Verwendung von Spritzen stieg aber auch die Zahl der Hepatitisfälle nach medizinischer Behandlung an.

So erkrankten anläßlich einer Masernimpfung 1937/38 in England 41 der 109 geimpften Kinder (65), in 8 Fällen hatte diese Präventivmaßnahme sogar letale Folgen, und 1942 erwarben 86 von 266 gegen Mumps immunisierte britische Soldaten eine Hepatitis (nach 11).

In ganz besonderem Maß signifikant aber waren die Hepatitisepidemien nach Gelbfieberimpfung unter englischen, brasilianischen und amerikanischen Soldaten im 2. Weltkrieg, wobei der Impfstoff mit Plasma aus der amerikanischen Bevölkerung gemischt worden war (nach 65).

Erst 1943 berichtete Beeson als erster über Hepatitisfälle als direkte Folge von Blut- bzw. Plasmatransfusionen (11). Er vertrat die Meinung, daß die Zahl der Transfusionshepatitiden noch höher läge, aber aufgrund der langen Inkubationszeit nicht alle Fälle erkannt würden.

Das größte Hindernis für eine genauere Erforschung der Hepatitisviren lag vor allem in der Tatsache begründet, daß diese ausschließlich auf einige wenige Primaten pathogen wirken und daß erst in jüngster Zeit Erfolge bei der Züchtung mittels Gewebekulturen erzielt wurden (nach 107). Die Vermutung, daß es sich bei der Infektionsursache um Viren handeln könnte, ließ sich anfangs nur mit Hilfe von Übertragungsversuchen auf einige Affenarten oder auf Freiwillige und durch Filtrationsexperimente zur ungefähren Größenbestimmung bestätigen.

Aufgrund epidemiologischer Beobachtung konnte man 2 verschiedene Überträger unterscheiden, den Typ A: die epidemische Hepatitis mit kurzer Inkubationszeit und den Typ B: die Serumhepatitis mit langer Inkubationszeit.

1963 entdeckte Blumberg bei Untersuchungen über den Polymorphismus der Serumlipoproteine ein neues Antigen-Antikörper-System, das sich von den sonstigen Lipoproteinpräzipitaten im Serum Multitransfundierter unterschied (13). Mit der Ouchterlony-Technik fand er im Serum eines Australiers ein Antigen, welches auch bei Leukämiepatienten nachgewiesen werden konnte und das zusammen mit einem Antikörper im Serum von Hämophilen eine Isopräzipitationslinie ergab (14). Das neu entdeckte Antigen wurde nach dem Träger Australia-Antigen genannt. Weitere Untersuchungen ergaben, daß dieses Antigen aber auch gehäuft im Serum bestimmter Gruppen vorhanden ist, und zwar

a) bei Patienten mit akuter Leukämie, akuter Hepatitis, Down-Syndrom, Lepra sowie bei Multitransfundierten (15) oder

b) bei der Bevölkerung von Ghana, Taiwan, Marshall-Inseln, Philippinen, wobei in diesen Ländern auch ein auffallend hoher Bevölkerungsteil an chronisch persistierender Hepatitis leidet (15).

Aufgrund dieser Häufungen diskutierte man zunächst auch eine genetische Ursache: Hepatitis als Krankheit mit autosomal rezessivem Erbgang. Dann gelangte man aber zu der Ansicht, daß die Immunitätslage des Infizierten, der "host factor" von großer Bedeutung ist und daß Immuninsuffizienz zu chronischer Hepatitis prädestiniert (15).

1968 beschrieb Blumberg die Korrelation zwischen Australia-Antigen und Hepatitis mit langer Inkubationszeit (15). Unabhängig davon fand Prince 1968 im Blut von Patienten während der Inkubationszeit der Serumhepatitis ein Antigen (79), das er bald darauf als Australia-Antigen identifizieren konnte (80). Durch die Aufdeckung dieser Zusammenhänge nahm das Interesse an Studien über die Posttransfusionshepatitis enorm zu.

Die Entdeckung des Hepatitis A-Virus ließ länger auf sich warten. 1973 beschrieb Feinstone ein Viruspartikel im Stuhl von akut an Hepatitis erkrankten Patienten (30). Bei genauer Untersuchung fand man, daß es serologische Spezifität aufwies und daß alle Patienten eine serologische Antwort entwickelten, so daß man diesem Partikel eine grundlegende Bedeutung für die Auslösung einer Hepatitis zuschrieb.

Nach zahlreichen Infektionsversuchen mit Marmosets konnte das Virus schließlich aus der Leber dieser Krallenäffchen isoliert werden.

Nachdem nun sowohl für die epidemische (oral übertragene) als auch für die sporadisch auftretende (parenteral übertragene) Hepatitis serologische Untersuchungstechniken existierten, wurde es speziell im Rahmen zahlreicher Posttransfusions(PTH)-Studien immer offensichtlicher, daß noch mindestens eine weitere Virushepatitis unerkannt geblieben war (83). Da lediglich epidemiologische und klinische Daten zur Differenzierung vorhanden waren, nannte man diese Hepatitis unter der Annahme einer viralen Genese Hepatitis non A non B (5, 31, 83), nachdem mit serologischen Methoden eine Hepatitis A- bzw. Hepatitis B-Infektion ausgeschlossen werden konnte.

Klinisch sprach gegen eine Hepatitis A die relativ lange Inkubationszeit sowie die fehlende Ausbreitung innerhalb der Familien der Erkrankten. Gegen eine Hepatitis B-Infektion sprach die fehlende Antikörper-Antwort, die experimentell auch für kleinste unter der Nachweisgrenze liegende Virusmengen nachgewiesen ist (10). Zur Stützung der Hypothese einer viralen Genese der Hepatitis non A non B fand man Anhaltspunkte in den histologischen Veränderungen der Leber, die mit denjenigen bei Virushepatitis A oder B identisch waren, sowie in einem erhöhten Erkrankungsrisiko nach Transfusion von kommerziell gewonnenem Blut (6, 91).

HEPATITISVIREN

Hepatitis A-Virus

Der Anteil der Virushepatitis A beträgt in der BRD knapp 20 % der Gesamthepatitiden (72). In Entwicklungsländern kann sie aufgrund der Häufigkeit ihres Auftretens in den ersten Lebensjahren als Kinderkrankheit bezeichnet werden. In Industrieländern dagegen erkranken heute hauptsächlich Jugendliche nach Ferienaufenthalten in südlichen Ländern (71), während die Bevölkerung über 40 Jahre durch eine Infektion mit dem HAV in den Kriegsjahren weitgehend anti-HAV positiv ist und eine lebenslange Immunität besitzt (68, 72).

Morphologisch handelt es sich beim Hepatitis A-Virus (HAV) um ein RNS-Virus von ca 27 nm Durchmesser. Es wird überwiegend fäkal-oral übertragen, Infektionsquellen sind in der Regel kontaminiertes Trinkwasser oder Nahrungsmittel. Die Krankheit ist weltweit verbreitet. Die Infektion erfolgt in der Regel von Mensch zu Mensch, in wenigen Fällen konnten auch Affen als Überträger ermittelt werden.

Obwohl das Virus sowohl im Speichel als auch im Urin nachgewiesen wurde, gilt nach wie vor der Stuhl als die mit Abstand wichtigste Infektionsquelle. Besonders verhängnisvoll ist die Tatsache, daß Infizierte während der Inkubationszeit, bis zu 14 Tage vor Krankheitsbeginn, Viren ausscheiden. Allerdings wurde noch nie ein Dauerausscheider beobachtet (33).

Die Inkubationszeit beträgt durchschnittlich 28 Tage, wobei die Grenzen von 15 bzw. 50 Tagen post infectionem praktisch nie unter- bzw. überschritten werden. Das Prodromalstadium ist besonders durch gastrointestinale Symptome charakterisiert: Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen, begleitet von Pruritus, Fieber und Gelenkschmerz. Im klassischen Fall entwickelt sich dann mit dunklerem Urin und entfärbtem Stuhl ein Ikterus, der über mehrere Wochen anhalten kann. Sehr viele Fälle verlaufen aber auch anikterisch bzw. völlig inapparent, eine Tatsache, die epidemiologisch von großer Tragweite ist, da auch diese Personen Viren ausscheiden und damit zur Infektionsquelle werden können.

Den exakten Nachweis einer Hepatitis A-Erkrankung liefert entweder der Antigennachweis im Stuhl, ein IgG-Antikörperanstieg im Rekonvaleszentenserum im Vergleich zum Antikörpertiter zu Beginn der Erkrankung oder als dritte Möglichkeit der Nachweis von anti-HAV-IgM.

Die Virusisolierung aus dem Stuhl führt nicht immer zu zuverlässigen Ergebnissen, da das Antigen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unter Umständen schon nicht mehr ausgeschieden wird (106). Daher bietet die serologische Diagnostik zuverlässigere Ergebnisse.

Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf der verschiedenen diagnostischen Parameter in einem typischen Fall.

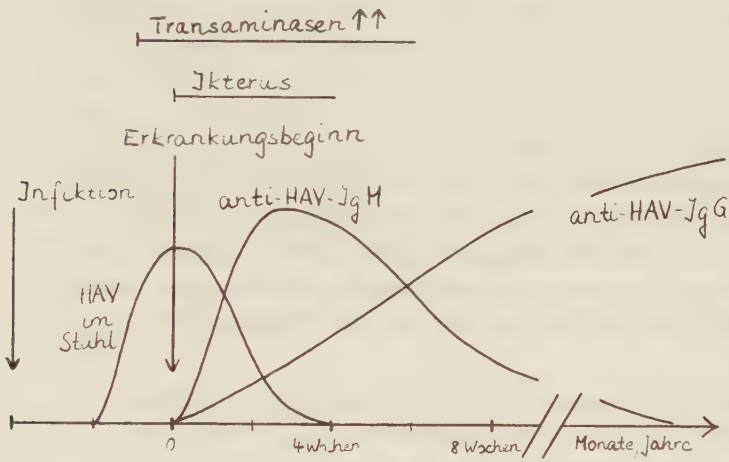


Abb. 1: Antigene und Antikörper im Verlauf einer akuten Hepatitis A (nach 33).

Die Virushepatitis A ist eine akute Krankheit, die nur in sehr seltenen Einzelfällen zu Komplikationen führt. Chronische Verläufe, wie sie bei der Hepatitis B öfter auftreten, sind bei der epidemischen Hepatitis nicht bekannt (106), sieht man einmal von wenigen Fällen mit protrahierten Verläufen über einige Monate ab.

Bei Personen ohne erworbene Immunität - im Zweifelsfall muß der anti-HAV-Titer bestimmt werden - wird vor Reisen in Endemiegebiete bzw. nach Exposition normales Immunglobulin als Prophylaxe empfohlen, das einen Schutz für etwa 4 Monate gewährleistet. Entscheidend ist dabei der anti-HAV-Titer des Präparates, der wiederum von der Immunitätslage der Bevölkerung bestimmt wird.

Hepatitis B-Virus

Die Hepatitis B stellt mit ca 60 % in der Bundesrepublik zur Zeit die häufigste Form der Virushepatitis dar (72). Eine Vielzahl der Synonyme, die sich im Laufe der Zeit für sie gebildet haben, weisen bereits auf den Übertragungsmodus hin: Salvarsan-Hepatitis, Spritzen-Hepatitis, Serumhepatitis, Posttransfusionshepatitis, Hippie-Hepatitis.

Infektiöse Wirkung entfalten Blut, Plasma, Serum und bestimmte Blutprodukte wie Gerinnungsfaktoren von Personen mit akuter oder persitierender Hepatitis. Experimentell wurde nachgewiesen, daß 10^{-7} ml Serum für eine Infektion ausreichend sind (9). Ein vermindertes Infektionsrisiko besteht bei Kontakt mit Speichel, Sperma und serösen Exsudaten. Neben dem klassischen Infektionsweg mittels Spritzen oder Transfusionen existiert noch die Möglichkeit einer unbemerkten Kontamination über kleinste Haut- oder Schleimhautläsionen (106). Neben der iatrogenen Infektion kommen so auch Pipettiervorgänge, Friseurgeräte oder enger körperlicher Kontakt als Infektionsursache infrage. Diskutiert wird auch die Übertragung durch blutsaugende Arthropoden.

Als infektiös gelten neben den akut Erkrankten zunächst alle Personen mit persistierender HB_sAgämie. Eindeutige Kriterien zur Infektiosität existieren nicht, aber es besteht eine eindeutige Korrelation zwischen dem Vorliegen von HBV und HB_eAg bzw. DNS-Polymerase.

Besonders infektionsgefährdet sind einige Risikogruppen wie medizinisches Personal, Dialysepatienten, Patienten nach Operationen mit mehrfacher Bluttransfusion, Drogensüchtige, Bewohner von psychiatrischen Anstalten, Gefangene sowie Prostituierte. Eine hohe Infektionsgefahr besteht auch für Personen mit Immunschwäche jeglicher Genese, woraus ersichtlich ist, daß ohnehin geschwächte Kranke, beispielsweise Tumorpatienten oder Patienten mit frischen Transplantaten durch ihre immunsuppressive Behandlung ganz besonders gefährdet sind.

Auch perinatale Infektionen können auftreten, was besonders in südlichen Ländern mit Endemiegebieten und bei HB_eAg-positiven Müttern der Fall ist, der genaue Infektionsmodus ist jedoch noch ungeklärt.

Die Inkubationszeit schwankt in der Regel zwischen 60 und 180 Tagen, weswegen die Infektionsquelle oft schwer zu ermitteln ist. Prodromi und die Symptomatik zu Beginn der Erkrankung entsprechen der Hepatitis A.

Sowohl im Serum akut Erkrankter als auch sonstiger Virusträger findet man 42 nm große Partikel, die sogenannten Dane-Partikel, die aus einem Mantel (surface) und einem Innenkörper (core) mit Doppelstrang-DNA bestehen und als Krankheitserreger (HBV) angesehen werden. Weiterhin findet man filamentöse und kugelige Strukturen von 22 nm Durchmesser, die dem Australia-Antigen entsprechen, aber allein keine infektiöse Wirkung entfalten. Die Hülle des HBV und diese Strukturen, die aus überschüssigem Hüllenmaterial bestehen sollen, enthalten das HB_sAg, das auch im Cytoplasma der Leberkranken mit Hilfe der Immunfluoreszenz nachgewiesen werden kann. Von epidemiologischer Bedeutung, vor allem zur Ermittlung von Infektionswegen sind verschiedene Subtypen: adr, adw, ayr, ayw.

Die Abbildung zeigt den Titerverlauf der im Serum nachweisbaren Antigene und Antikörper für den Fall einer typischen akuten unkomplizierten Hepatitis B.

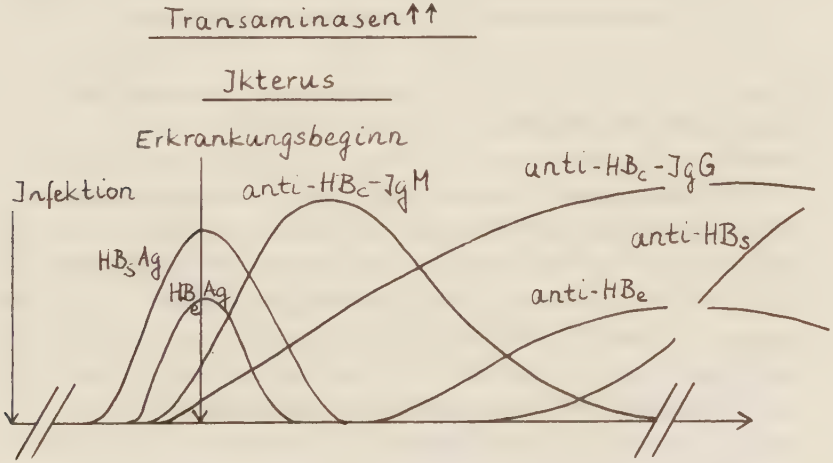


Abb. 2: Antigene und Antikörper im Verlauf einer akuten Hepatitis B (nach 34, 42).

Das HB_sAg erreicht seinen maximalen Serumtiter etwa zur Zeit des Anstieges der Serumtransaminasen. Bei unkompliziertem Verlauf ist es nach wenigen Wochen schon nicht mehr nachweisbar. Antikörper gegen dieses Antigen treten im Serum erst spät auf, so daß man nur bei der Hälfte der Patienten bereits 6 Monate nach Krankheitsbeginn anti-HB_s finden kann. Das anti-HB_s kann jahrelang persistieren, aber auch unter die Nachweisbarkeitsgrenze absinken. In 10 bis 15 % der Fälle kann die Antikörperbildung sogar überhaupt nie festgestellt werden (100). Das HB_cAg gehört zum core des Dane-Partikels und kann immunfluoreszenztechnisch in den Leberzellkernen erkrankter Personen aufgefunden werden. Anti-Hb_c läßt sich fast immer bereits in der akuten Krankheitsphase nachweisen. Besonders in den Fällen, in denen HB_sAg nie nachgewiesen werden kann, erfolgt die Diagnose akute Hepatitis B über den Nachweis von anti-HB_c-IgM. Anti-HB_c- IgG bleibt jahrelang bestehen und liefert bei hohem Titer und gemeinsam mit DNA-Polymerase den Hinweis auf einen Carrierstatus (43, 57). Weiter wurde ein drittes Antigen entdeckt, das HB_eAg (64); es findet sich sowohl in der akuten Krankheitsphase als auch bei persistierender Hepatitis und stellt einen Indikator für den Infektiositätsgrad des Serums dar (105). Noch ungeklärt ist, ob HB_e-Ag-freies Serum als infektiös angesehen werden muß oder nicht (86).

In etwa 5 bis 10 % der Fälle persistiert eine Hepatitis B. Eine persistierende HB_sAgämie kann ohne histologisch nachweisbare Leberveränderungen verlaufen, wofür die symptomlosen Carrier als Beispiel dienen mögen, die beim Blutspenden entdeckt werden. Weltweit wird die Zahl der Carrier auf 120 bis 175 Millionen geschätzt, wobei erhebliche Unterschiede zwischen Nordamerika bzw. Nordeuropa (um 0,1 % der Bevölkerung) und afrikanischen oder asiatischen Ländern (bis 20 % der Bevölkerung) auffallen (106).

Bei den chronischen Verlaufsformen, d.h. einer mindestens 6 Monate andauernden Erkrankung, der immunologische Mechanismen zugrunde liegen, unterscheidet man anhand histologischer Kriterien die relativ symptomarme chronisch persistierende Hepatitis mit guter Prognose und die chronisch aggressive Hepatitis mit schlechter Prognose. In wenigen Fällen einer akuten Hepatitis B kann es zum fulminanten Verlauf mit letalem Ausgang kommen.

Solange die Entwicklung einer aktiven Schutzimpfung noch nicht abgeschlossen ist, bleibt nur die passive Immunisierung mit anti-HB_s-Hyperimmunglobulin, die für 4 bis 6 Monate Schutz bietet. Indiziert ist HBIG prophylaktisch bei beruflich besonders gefährdeten Personen, z.B. Dialysepersonal, sowie nach akzidenteller Inokulation mit infektiösem Material bzw. bei Neugeborenen von HB_sAg-positiven Müttern. Nach einer akzidentellen Exposition sollte die Impfung möglichst bald (innerhalb 12 Stunden) erfolgen, auch wenn die Immunitätslage des Betroffenen noch nicht bestimmt werden konnte, da in solchen Fällen nur eine rasche Applikation Erfolg verspricht.

Die Zukunft wird allerdings der aktiven Immunisierung gehören. Um die Hypersensitivitätsreaktionen nach Impfung mit hitzeinaktiviertem HB_sAg-haltigem Impfstoff auszuschalten, werden Versuche unternommen, eine gut verträgliche Vakzine aus hochgereinigten "subunits" des HB_sAg herzustellen (23).

Hepatitis non A non B

Als nach Einführung der serologischen Methoden zur Hepatitis A- und Hepatitis B-Diagnostik noch immer zahlreiche Hepatitiden, insbesondere die Mehrzahl der sogenannten Transfusionshepatitiden nicht eingeordnet werden konnten, setzte sich in den USA die Vermutung, daß noch ein weiteres Hepatitisvirus existieren müsse, immer mehr durch (83). In Großbritannien dagegen stand man dieser Theorie zunächst noch skeptisch gegenüber (27).

Akute Hepatitiden bei Patienten mit Immunität gegen Hepatitis A und Hepatitis B, bei denen es sich nicht um Schübe einer chronischen Hepatitis oder um eine Erkrankung mit anderen hepatotropen Viren handelte, unterstützten die Verfechter einer dritten Form der Virushepatitis (69). Nach umfangreichen Forschungsarbeiten gelang schließlich 1978 die Übertragung der Hepatitis non A non B auf Schimpansen durch Serum von Blutspendern, akut an Hepatitis Erkrankten und durch kommerzielle Blutprodukte. Damit konnte auch das Vorkommen eines Carrierstatus für das non A non B-Virus nachgewiesen werden (4, 97, 98).

Da in Studien einige Schimpansen und auch einzelne Patienten mehr als einmal an einer akuten Hepatitis non A non B erkrankten (102), wurde die Diskussion um die Existenz mehrerer Virusarten laut (70). Diese Theorie

gründet sich außerdem auf unterschiedliche Inkubationszeiten (20), verschiedene Verlaufskurven der Transaminasenwerte (99) sowie das histologische Bild einer akuten Virushepatitis bei jeder neuen Erkrankung.

Die Hepatitis non A non B beträgt in der Bundesrepublik etwa 20 % aller Virushepatitiden (72). Die Erkrankungen treten meist sporadisch auf bei vorwiegend parenteralem Infektionsweg (24, 46, 71). Unter den Transfusionshepatitiden finden sich sogar je nach Land bis zu 90 % Fälle von PTH non A non B.

Die Hepatitis non A non B ist weltweit verbreitet und tritt - hierin der Hepatitis B vergleichbar - gehäuft bei Hämophilen (20, 21), transfundierten Patienten, Dialysepatienten und Drogensüchtigen (69, 75) auf.

Die Inkubationszeit beträgt durchschnittlich 40 bis 50 Tage (28, 99). Es wurden jedoch sowohl wesentlich kürzere - 2 Wochen - (48) als auch längere Zeiträume (5) beobachtet.

Die Diagnosestellung erfolgt auf dem Wege einer Ausschlußdiagnose. Bei typischen klinischen Symptomen und erhöhten Leberwerten werden zunächst anti-HAV-IgM, HB_sAg und anti-HB_c-IgM bestimmt, und weiterhin versucht man, die Möglichkeit einer Cytomegalievirus- bzw. Epstein-Barr-Virusinfektion auszuschließen. Der Krankheitsverlauf ist insgesamt etwas milder als bei der Hepatitis B (5, 29, 46). Auch die Transaminasen und das Bilirubin erreichen bei einer Hepatitis B meistens höhere Werte. Dagegen zeigt die Hepatitis non A non B eine deutlich stärkere Neigung zum chronischen Verlauf (71).

Im Rahmen mehrerer prospektiver PTH-Studien wurden Doppelblindversuche mit Gamma-Globulin zur Hepatitis non A non B-Prophylaxe durchgeführt. Die Wirksamkeit von normalem Immunglobulin erwies sich dabei als umstritten. Knodell beschreibt zwar eine Abnahme der Gesamtfrequenz sowie der ikterischen Fälle im Vergleich zur Placebogruppe (55), und auch Seeff berichtet von einer positiven Wirkung der Gammaglobuline. Allerdings ist der Erfolg bei gleich hoher Zahl anikterischer Verläufe nur auf eine Senkung der ikterischen PTH non A non B-Fälle beschränkt, die nach Transfusionen mit kommerziell erworbenem Blut auftraten (91). Auf der anderen Seite berichten Kuhns und Prince von keinerlei Unterschieden in der PTH-Frequenz zwischen Immunglobulin- und Placebogruppe (58, 83).

Hepatitisähnliche Symptome können auch bei Infektionen mit hepatotropen Viren der Herpesgruppe, dem Epstein-Barr-Virus und dem Cytomegalievirus auftreten.

Epstein-Barr-Virus

Das ubiquitär verbreitete EBV wird vor allem als Auslöser der infektiösen Mononukleose angesehen, einer Krankheit, an der vor allem Jugendliche erkranken, während die Erkrankung bei Kleinkindern häufig asymptomatisch verläuft. Das Virus wird im allgemeinen durch Speichel übertragen. Typische Symptome sind Lymphknotenschwellung, Hepatomegalie, erhöhte Transaminasenwerte und in 5 % der Fälle ein Ikterus. Eine erworbene Immunität hält in der Regel lebenslang an.

Typisch ist der hohe Anteil mononukleärer Zellen im Differentialblutbild. Zusätzliche serologische Diagnosemöglichkeiten bieten der Paul- Bunell-Test sowie der Nachweis von anti-EBV-IgM und anti-EBV-IgG.

Obwohl die Möglichkeit einer parenteralen Übertragung nicht auszuschließen ist - so berichtet Corey über gehäufte EBV-Infektionen bei Dialysepatienten, die durch einen kontaminierten venösen Druckmesser verursacht wurden (18) -, ist das EBV bei der Posttransfusionshepatitis nur von theoretischer Bedeutung (3, 5, 31, 54, 83).

Cytomegalievirus

Das ebenfalls weltweit verbreitete CMV verdankt seinen Namen der Tatsache, daß virusinfizierte Zellen zu Riesenzellen heranwachsen können. Die kongenitale Zytomegalie ist die am häufigsten transplacentar übertragene Infektionskrankheit. Andere Übertragungsmöglichkeiten stellen Tröpfchen- und Schmierinfektion, Bluttransfusion oder Organtransplantation dar.

Die Krankheit verläuft inapparent, und ein großer Teil der Bevölkerung erlangt unbemerkt eine Immunität. Kommt es zu einer Erkrankung, so beginnt sie meist mit hohem Fieber und Lymphknotenschwellung und kann mitunter klinisch das Bild einer milde verlaufenden Virushepatitis vortäuschen. Die Diagnose kann am besten mit der KBR oder durch Virusisolierung aus dem Urin gestellt werden. Differentialdiagnostisch ist auch der erniedrigte Serumeisenspiegel von Bedeutung (40).

Obwohl auch das Cytomegalievirus durch Bluttransfusionen übertragen werden kann, stellt es ebensowenig wie das EBV in den zahlreichen Posttransfusionshepatitis(PTH)-Studien eine bedeutende Infektionsquelle dar (3, 5, 31, 83). Außerdem besitzen die meisten Patienten ohnehin präoperativ bereits Antikörper gegen EBV und CMV. Zwar wurden gelegentlich Serokonversionen beobachtet; diese traten aber in gleicher Häufigkeit bei Transfundierten wie bei den jeweiligen Kontrollgruppen auf.

POSTRANSFUSIONSHEPATITIS

Geschichtliche Entwicklung

Obwohl bereits im 17. Jahrhundert erste Transfusionsversuche mit Lammblut unternommen wurden, erlebte die Methode der Bluttransfusion erst in diesem Jahrhundert ihren Durchbruch, ermöglicht durch zahlreiche Entdeckungen und wichtige Weiterentwicklungen, durch die die früheren häufig letal endenden Zwischenfälle so gut wie ausgeschlossen werden konnten.

Nachdem die Komplikationen durch Blutgruppenunverträglichkeitsreaktionen immer mehr eingeschränkt worden waren, rückten wissenschaftliche Untersuchungen auf dem Gebiet der noch ungeklärten, nach Transfusionen auftretenden Infektionen in den Vordergrund.

Noch 1943 wurde im Journal of the American Medical Association gepooltes Plasma als großer Fortschritt angesehen, da das Transfusionsreaktionsrisiko - wahrscheinlich durch eine Antigen-Antikörper-Hapten-Neutralisation - erheblich zurückgegangen war (26). Dennoch entdeckte man bald, daß in diesem Pool irgendein infektiöser Bestandteil enthalten sein müßte; denn anläßlich der Gelbfiebermassenimpfungen im 2. Weltkrieg brach in der amerikanischen Armee, wie bereits erwähnt, eine Gelbsuchtepidemie aus.

War man früher der Ansicht, daß nur Malaria und Syphilis auf dem Blutweg übertragen wurden, so wurde jetzt die Gefahr der hämatogenen Hepatitisausbreitung erkannt. Als erster wies Beeson einen direkten Zusammenhang zwischen Blut- bzw. Plasmatransfusionen und den einige Monate später auftretenden nicht epidemischen Hepatitiden nach (11); Rappaport berichtete 2 Jahre später in der ersten bedeutenden PTH-Studie von 32 Soldaten

mit Posttransfusionshepatitis, wobei in keinem der Fälle die Form der epidemischen Hepatitis mit kurzer Inkubationszeit vorlag (84).

Durch zahlreiche an Freiwilligen durchgeführte Versuche konnte gezeigt werden, daß es sich bei dem auslösenden Faktor der PTH mit größter Wahrscheinlichkeit um ein Virus handelt und daß gesunde Carrier existieren (10, 73, 74). Auf einen asymptomatischen Carrierstatus schob auch Capps 1948 die Beobachtung, daß nach einer Tetanusreihenimpfung mehrere Hepatitisfälle auftraten (16). Da jede Spritze für 10 Injektionen verwendet worden war, konnten durch Aspiration kleine infektiöse Virusmengen in die Spritze gelangen und wurden dann auf die folgenden Impflinge weiterübertragen.

Ein weiterer Schritt von Bedeutung für die Aufklärung der PTH war die unabhängig voneinander gemachte Entdeckung des Australia-Antigens (Blumberg, 14) bzw. SH-Antigens (Prince, 79) und die Verbindung dieses Antigens mit derjenigen Form der Hepatitis, der eine lange Inkubationszeit vorausgeht (15). Mit Hilfe von HB_sAg-Bestimmungen bei Blutspendern konnte ein Teil der infektiösen Konserven eliminiert werden, zumindest soweit es entsprechend der jeweiligen Nachweismethoden möglich war.

Den größten Beitrag zur Reduktion der PTH B in den USA dürfte aber die ständig zunehmende Verwendung von Blut freiwilliger Spender geliefert haben. In zahlreichen Studien wurde auf das 5- bis 10-fach erhöhte PTH-Risiko bei der Verwendung von kommerziell gewonnenem Blut hingewiesen (38, 83, 91). Nach Aach (1) und Seeff (91) bedeutete der Übergang zu freiwillig gespendetem Blut den größten Fortschritt in der PTH-Bekämpfung; dies konnte u.a. sehr gut an einem Krankenhaus in Illinois an der Abnahme der Hepatitisinzidenz von 20,8 % auf 6,2 % nach fast völligem Verzicht auf kommerzielles Blut nachgewiesen werden (92). Alter gibt den Prozentsatz der PTH-Reduzierung durch diese Maßnahme mit 70 % an, während eine Untersuchung auf HB_sAg - zur Zeit dieser Studie allerdings noch mit für heutige Verhältnisse unzureichender Technik - bei Beibehaltung der bezahlten Blutspenden lediglich eine Abnahme der PTH um 25 % bewirkt hatte (6).

Neben der erhöhten Zahl von HB_sAg-Carriern unter kommerziellen Blutspendern scheint somit auch ein erhöhter Teil von asymptomatischen Überträgern der non A non B-Hepatitis in diesem Personenkreis vorzuliegen.

Autor	Untersuchungszeit	Spender	Screening	Studienbedingungen	Patientenzahl	PTH	Risiko/ Konserv.	PTH B	PTH non B
Grady (38)	1966 - 69	80 % bez.	-	Herz-Gefäß-Op. Studie: Glob./Plac.	4 984	140 = 2,8 % symptomat.	3,6 ‰		
Prince (83)	1969 - 72	24 % bez.	91 % CEP	Herz-Gefäß-Op.	204	51 = 25,0 %	13,8 ‰	29,5 %	70,5 %
Seeff (91)	1969 - 73	65 % bez.	z.T. CEP	alle Pat.Gruppen Studie: Glob./Plac.	2 204	241 = 10,9 %	33,0 ‰	21,5 %	78,5 %
Alter (6)	1970	freiwillig	CEP (retrospektiv:)	HLM-Patienten	126	10 = 7,9 %	3,7 ‰	(60 %)	(40 %)
Aach (1)	ab 1971	freiwillig	CEP (retrospektiv:)	HLM-Patienten	179	15 = 8,4 %	6,9 ‰	13,3 %	86,7 %
			RIA (retrospektiv:)	HLM-Patienten	51	3 = 5,9 %	5,7 ‰	-	100,0 %
Knodell (55)	1972 - 74	freiwillig	CEP (retrospektiv:)	Herz-Gefäß-Pat. Studie: HBIG/Glob.	279	47 = 16,8 % mögl. PTH	?	6,3 %	87,2 %
Tateda (99)	1970 - 77	freiwillig	RPHA (retrospektiv:)	alle Pat.Gruppen	1 050	156 = 14,4 %	?	5,7 %	74,0 %
Knodell (54)	?	freiwillig	CEP RIA (retrospektiv:)	HLM-Patienten Studie: HBIG/Glob.	162	34 = 21,0 %	?	12,0 %	79,0 %
Alter (5)	?	freiwillig	CEP (retrospektiv:)	HLM-Patienten	108	12 = 11,1 %	6,4 ‰	33,3 %	66,6 %

Tabelle 1: Ergebnisse prospektiver PTH-Studien. Die unterschiedliche Hepatitishäufigkeit bei den einzelnen Studien hat ihre Gründe in der verschiedenen Methodik: In der Studie von Grady wurden beispielsweise nur symptomatische Hepatitiden erfaßt, bei Knodell wurden auch mögliche Hepatitiden mitberücksichtigt. Der RIA wurde meistens nur retrospektiv eingesetzt, dabei zeigte sich allerdings, daß beinahe alle PTH B-Patienten HB_sAg-positives Blut erhalten hatten.

Die Tabelle auf Seite 14 gibt einen Überblick über mehrere prospektive PTH-Studien in den USA im Laufe der letzten Jahre.

Die Transfusionshepatitis stellt trotz der schrittweisen Erfolge in den letzten Jahren immer noch das Problem Nr. 1 der Transfusionspraxis dar. So treten nach einer Schätzung in den USA jährlich 30 000 Posttransfusionshepatitiden auf, von denen ungefähr 1 500 fatal enden (81). Dazuhin kommen neuerdings auch noch juristische Probleme wie die Frage der Aufklärungspflicht gegenüber dem Patienten (103).

Dennoch sollte darauf hingewiesen werden, daß längst nicht alle als PTH bezeichneten Fälle auch tatsächlich durch Transfusionen ausgelöst werden. Man darf vielmehr das Krankenhaus als Infektionsquelle nicht unberücksichtigt lassen, genausowenig wie den Kontakt mit unentdeckten Carriern, sofern sie infektiös sind; denn bereits kleinste Virusmengen sind ausreichend, um bei einem Patienten eine Infektion auszulösen, der nach einem größeren operativen Eingriff ohnehin eine geschwächte Abwehrlage aufweist.

Auf die Immuninsuffizienz sind wahrscheinlich auch die zahlreichen chronischen Verläufe einer Posttransfusionshepatitis zurückzuführen. Koretz entdeckte in seiner Studie bei 62 % der PTH-Fälle eine chronische Hepatitis (56). Pandel fand bei 6 von 13 Kindern, die nach einer Herzoperation an einer PTH erkrankt waren, protrahierte Verläufe (77).

Abschließend werden die wichtigsten Aspekte der Posttransfusionshepatitis noch einmal zusammengefaßt:

Als nach der Assoziation des Australia-Antigens mit der Serumhepatitis viele PTH-Fälle als B-Hepatitiden diagnostiziert wurden, sah man die restlichen Fälle als A-Hepatitiden an. Nachdem aber auch Möglichkeiten zur exakten Hepatitis-A-Diagnostik zur Verfügung standen und serologisch nie eine PTH A nachgewiesen werden konnte, wurde mindestens ein weiteres "non A non B"-Virus postuliert, da auch CMV und EBV als Infektionsursache ausgeschlossen werden konnten. Nach der Einführung des RIA-Screenings auf HB_sAg und dem Ausschluß der gefährlichen kommerziellen Blutquellen beträgt der Anteil der neuen Form der PTH in den USA heute 70 bis 90 %.

Risikogruppen und Risikofaktoren

Blutempfänger

Als besonders gefährdet gelten Patienten, die eine große Zahl an Konserven erhalten (55, 76, 77). Ebenso scheint das Risiko mit zunehmender Operationslänge (89), vor allem mit der Dauer des extrakorporalen Kreislaufs (76) zu steigen.

Zu den gefährdetsten Bereichen zählen außerdem Dialaysezentren. Couroucé-Pauty ermittelte in 4 verschiedenen Dialyseeinheiten einen HB_sAg-Carrier-Anteil unter den Patienten von 22 bis 54 % (19). Einem hohen Risiko sind auch Patienten mit vorbestehender chronischer Lebererkrankung ausgesetzt. So berichtet Wyke von 3 letal endenden PTH-Fällen bei solchermaßen gefährdeten Patienten, die zum Schutz anläßlich einer Leberbiopsie Faktor IX substituiert bekamen (104). Besonders gefährdet sind weiterhin Patienten, die öfter gerinnungsaktive Präparate aus gepooltem Plasma erhalten, also vor allem Hämophiliepatienten (20, 21), bei denen sich nach mehrjähriger Faktorsubstitution fast durchgehend anti-HB_s im Serum nachweisen läßt, bei einigen Patienten sogar persistierend HB_sAg. Die Zahl der chronischen Hepatitisverläufe ist unter Hämophiliepatienten überdurchschnittlich hoch, selbst wenn sie anti-HB_s bilden (94).

Blutspender

In den "Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion", herausgegeben vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer und vom Bundesgesundheitsamt (85), sind folgende Maßnahmen zur Verringerung eines PTH-Risikos vorgesehen:

a) Ungeeignet sind Spender mit HB_sAg-Persistenz bzw. mit anamnestisch nachgewiesener Hepatitis, sofern der begründete Verdacht besteht, daß durch das Blut dieser Spender eine Hepatitis übertragen wurde.

b) Vorübergehend über 6 Monate nicht geeignet sind Spender nach einer Bluttransfusion bzw. einer Behandlung mit Blutbestandteilen, die eine Hepatitis auslösen können.

c) Personen, die an einer akuten Hepatitis erkranken, sind frühestens 5 Jahre nach Genesung wieder als Spender geeignet.

d) Für 6 Monate zurückgestellt werden Personen nach Reisen in Gebiete mit hohem Infektionsrisiko oder nach Tätowierungen.

e) Das gespendete Blut muß mit wenigstens einem Test auf eine Hepatitis des Spenders untersucht werden. Zur Zeit geschieht dies durch die GPT-Bestimmung, und zusätzlich muß anhand eines weiteren Testes (zur Zeit HB_sAg-RIA) die Gefahr einer Hepatitis-B-Übertragung überprüft werden.

Blutprodukte

Nicht alle Blutprodukte haben dasselbe Risiko (88). Am gebräuchlichsten sind die folgenden "high-risk"-Präparate: Fibrinogen, antihämophiler Faktor und Faktor II-, VII-, IX-, X-Konzentrate sowie die "low-risk"-Präparate Immunglobulin und Serumalbumin (67).

Alle Blutprodukte, die aus großen Pools hergestellt werden, sind prinzipiell gefährlich; denn durch das Blut eines einzigen gerade unterhalb der Nachweisgrenze liegenden Carriers können genügend Viren eingebracht werden, um einen ganzen Pool zu verseuchen. Da bei der Cohn-Fraktionierung mit Alkohol die Infektiositätsmarker der Hepatitis B ungleich verteilt werden (90), entstehen Präparate mit unterschiedlichem Infektionsrisiko. Entsprechende Ergebnisse, die Trepo bei Untersuchung der Seren von 4 Carriern erhielt (101), sind aus der Tabelle ersichtlich.

		HB_sAg (RPHA)	HB_eAg (CEP)	DNA-Polymerase-aktivität	Dane-Partikel	Infektiosität
Ausgangsplasma		240 000	12	1,5	+++	+
I	Fibrinogen	3 024	2	0	+	+
II	Gamma-Globulin	0	0	0	-	-
III	Prothrombinkomplex	72 000	48	1,6	+++	+
IV	Plasmaproteine	96 000	2	0	+/-	-
V	Albumin	544	0	0	-	-

Tab. 2: Untersuchung der Plasmafraktionen von 4 HB_sAg-Carriern (2 Patienten mit chronisch persistierender Hepatitis und 2 Dauerdialysepatienten) auf Hepatitis B-Infektiositätsmarker (nach 101).

Man weiß, daß HB_sAgämie keineswegs immer mit Infektiosität gleichzusetzen ist, sondern daß komplette Dane-Partikel (HBV) die Infektionsquelle darstellen. Hohe Korrelation mit Infektiosität zeigen HB_eAg und DNA-Polymerase. Besonders gefährlich sind demnach die Fraktionen III und I, während

sich in den Fraktionen II und V wenig Dane-Partikel nachweisen lassen. Außerdem scheinen die Dane-Partikel bis zur Gewinnung der Fraktionen IV und V morphologisch verändert zu sein (101). Zusätzlich spielt bei der Sicherheit der Humanalbuminpräparate die Hitzeinaktivierung (60^{o} C/10 h) eine bedeutende Rolle. Allerdings wurde auch durch "low-risk"-Immunglobuline in einem indischen Missionshospital eine kleine PTH B-Epidemie ausgelöst (52).

Ob das PTH-Risiko durch Verwendung von Ery-Konzentraten bzw. gewaschenen Erythrozyten gesenkt werden kann, ist umstritten. Von Ganzoni wurde zwar eine diesbezügliche Vermutung aufgestellt (35), aber sie konnte nie in einer prospektiven Studie nachgewiesen werden. Alter behauptet sogar aufgrund Inokulationsstudien an Schimpansen, daß trotz weitgehender Entfernung des HB_sAg ein Infektionsrisiko der gefrorenen Erythrozyten dennoch nicht ausgeschlossen werden könne (7). Auch stehen den Vorteilen der längeren und besseren Lagerungsmöglichkeiten, der verminderten Sensibilisierung und dem umstrittenen Effekt auf die Hepatitisübertragung bei tiefgefrorenen Erythrozytenpräparaten beträchtliche Nachteile gegenüber; genannt seien hier der hohe Kosten- und Zeitaufwand sowie die begrenzte Haltbarkeit nach dem Auftauprozeß (17).

Prophylaxemöglichkeiten

Auf die Möglichkeit der passiven Immunisierung gegen die einzelnen Hepatitiden wurde bereits hingewiesen. Für die Transfusionsmedizin ist diese Möglichkeit jedoch völlig unzureichend. Sie muß darauf bedacht sein, möglichst virusfreie Konserven bereitzustellen. Dies kann entweder durch geeignete Spenderauswahl oder aber durch Behandlung der Konserven erreicht werden.

Zunächst bieten freiwillige Spender sowohl für die PTH B als auch für die PTH non A non B ein weitaus geringeres Risiko als bezahlte Spender, die mehr als eine kleine Aufwandsentschädigung erhalten, und der Verzicht auf kommerziell gewonnenes Blut bewirkte in den USA einen deutlichen Rückgang der Transfusionshepatitis. Weiterhin konnte in den USA auch durch HB_sAg-Screening die PTH B reduziert werden (50). Als optimal gilt heute der RIA (60), ein Test der dritten Generation nach Agargeldiffusion und der CEP, der eine bis Faktor 1 000 höhere Empfindlichkeit aufweist. Aber trotz einer Nachweisgrenze von 1 ng/ml rechnet Hoofnagle aufgrund von Übertragungsversuchen auf Schimpansen, daß Serum noch in 100- bis 1000- facher Verdünnung Infektiosität besitzt (44).

Wie in Inokulationsstudien mit Schimpansen gezeigt werden konnte, liefert die GPT von allen Routinelaboruntersuchungen den besten Hinweis auf eine akute Leberzellschädigung (4, 104). Das GPT-Screening bietet daher die beste Möglichkeit, einen akut an Hepatitis erkrankten Spender zu erkennen. Eine Vielzahl von Carriern weisen allerdings völlig normale Transaminasenwerte auf, so daß sie häufig übersehen werden, während andere Blutspender unter Umständen über der Normgrenze liegen können, ohne ein Infektionsrisiko darzustellen.

Für die Behandlung von Blutprodukten wird von der Industrie seit einigen Jahren ein Verfahren angeboten, das auch das Hepatitisrisiko der "high-risk"-Präparate senken soll. Während in Albuminpräparaten eine weitgehende Virusinaktivierung durch Pasteurisieren (60^{o} C/10 h) erreicht wird, werden einige Plasmaproteine wie z.B. Gerinnungsfaktoren bei einer solchen Hitzebehandlung zerstört. Hier bietet sich die Möglichkeit der 1955 von Lo Grippo entwickelten Kaltsterilisation an (12), einer kombinierten physikalischen und chemischen Virusinaktivierung durch UV-Strahlen und Beta-Propiolacton. Dieses Verfahren eignet sich besonders bei Blutprodukten, die non A non B-Viren enthalten, für die noch keine Nachweismethode entwickelt wurde oder für Blutprodukte, deren HB_sAg- Titer unterhalb der Nachweisgrenze liegt. So behandeltes Plasma soll einerseits hepatitissicher sein, zum anderen wird durch dieses Verfahren die biologische Wirksamkeit der Gerinnungsfaktoren nicht beeinträchtigt.

AUFGABENSTELLUNG

Mit der vorliegenden Arbeit sollte die Häufigkeit der einzelnen akuten Virushepatitiden A, B und non A non B in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen im Jahre 1978 ermittelt werden und dabei die Zahl der Patienten bestimmt werden, bei denen in der Anamnese eine Transfusion vorlag. Hierbei war insbesondere die nach Einführung des Spender-Screenings auf HB_sAg in den Vordergrund getretene PTH non A non B zu untersuchen. Des weiteren sollte auf diese Weise Aufschluß über die Häufigkeit der Meldung einer Transfusionshepatitis an die Abteilung für Transfusionsmedizin gewonnen werden.

Außerdem sollten alle bis Dezember 1979 an die Blutzentrale Tübingen gemeldeten Transfusionshepatitiden genauer analysiert werden, um die so ermittelten eigenen Daten mit den Ergebnissen aus zahlreichen amerikanischen Studien vergleichen zu können und um eventuelle weitere Infektionsquellen ausfindig machen zu können.

METHODIK

Patientengruppen

Um die akuten Virushepatitiden des Jahres 1978 möglichst vollständig zu erfassen, wurden die Diagnoseschlüssel aller Datenerfassungsbögen der Medizinischen Universitätsklinik, die Hepatitis-Meldelisten im Gesundheitsamt sowie alle unter Hepatitisverdacht von der Medizinischen Universitätsklinik an die virologische Abteilung des Hygiene-Institutes gesandten Untersuchungsanforderungen sorgfältig durchgesehen.

Nach Bearbeitung der Krankenblätter aller auf diese Weise erfaßten Patienten wurden zunächst sämtliche Fälle von nutritiv-toxischer Hepatitis, Choledocholithiasis, lange zurückliegender Hepatitis, Schwangerschaftshepatose, funktioneller Hyperbilirubinämie etc. ausgeschieden. Nicht berücksichtigt wurden ferner Patienten mit bioptisch gesicherter chronischer Hepatitis oder mit serologisch nachgewiesener CMV- bzw. EBV-Begleithepatitis.

Um alle von 1973 bis 1979 an die Blutbank gemeldeten PTH-Fälle genauer analysieren zu können, wurden die Krankheitsgeschichten sämtlicher Patienten, von denen z.T. nur die Personalien bekannt waren, soweit als möglich zurückverfolgt und bei erfolgreicher Fahndung nochmals in der Medizinischen Klinik bzw. den jeweiligen Kreiskrankenhäusern der genaue Verlauf der Hepatitis ermittelt.

Diagnostische Maßnahmen

Um die Einheitlichkeit der Untersuchung zu gewährleisten, wurde der gesamte Krankheitsverlauf aller Hepatitispatienten auf einem zuvor entwickelten Schema registriert. Besonders berücksichtigt wurden dabei:

a) Allgemeine anamnestische Hinweise wie ehemalige Hepatitis, Operationen, Transfusionen, Auslandsaufenthalte, medizinischer Beruf, Kontakte zu Hepatitiskranken etc.,

b) Prodromi wie Müdigkeit, Inappetenz, Erbrechen, Fieber, Pruritus, Gelenkschmerz, heller Stuhl, dunkler Urin sowie selbst bemerkter (Skleren-)Ikterus,

c) Routinelaboruntersuchungen, die Hinweise auf eine akute Leberzellschädigung liefern: besonders Bilirubin, gesamt und direkt, GOT, GPT, Gamma-GT, AP und Serumeisen, dazuhin noch BSG, Gamma-Globuline und LDH. Der Quickwert konnte nicht als Leberfunktionstest verwendet werden, da zahlreiche Patienten marcumarisiert waren,

d) Hepatitisserologie: anti-HAV, anti-HAV-IgM, HB_sAg, HB_eAg, anti-HB_s, anti-HB_e, anti-HB_c, z.T. anti-HB_c-IgM sowie EBV-Ak-IgG und IgM und CMV-KBR,

e) immunologische Untersuchungen: Antikörper gegen glatte Muskulatur, Kerne, Mitochondrien,

f) Histologie bei einigen Patienten.

Ausführende Laboratorien und Institute:

Medizinische Universitätsklinik Tübingen:
Routinelabor, immunologische Untersuchungen

Virologische Abteilung - Hygiene-Institut Tübingen:
anti-HAV-IgG, anti-HAV-IgM, anti-HB_c-IgM, CMV-KBR

Virologisches Institut Freiburg:
EBV: IgG- und IgM-Immunfluoreszenz Antikörper

Eßlingen, Zentrallabor:
HB_sAg, HB_eAg, anti-HB_s, anti-HB_e, anti-HB_c, anti-HAV

Pathologisches Institut der Universität Freiburg:
Histologie

Abteilung für Transfusionsmedizin der Universität Tübingen:
Konservenroutineuntersuchung auf HB_sAg (RIA) und GPT

PTH-Parameter und Differentialdiagnostik

In zahlreichen prospektiven amerikanischen PTH-Studien gelten folgende Punkte als Kriterien für eine Posttransfusionshepatitis (3, 31, 54):

a) Normale präoperative Leberwerte,

b) eine Inkubationszeit von 14 bis 180 Tagen (eine narkosebedingte Transaminasenerhöhung erfolgt in den ersten Tagen),

c) eine innerhalb 14 Tagen zu wiederholende Messung der GPT mit Erhöhung auf den mindestens 2,5-fachen Wert,

d) der Ausschluß anderer möglicher Ursachen einer Leberschädigung wie Anästhesie, Ernährung, Medikamente oder Drogen,

e) Ikterus bei Bilirubinwerten größer als 2 mg %, bei Patienten mit Herzklappenersatz aufgrund der mechanischen Hämolyse höhere Werte zwischen 4 und 5 mg %.

Eine retrospektive Untersuchung kann selbstverständlich nie alle Hepatitiden erfassen, da die meisten subklinischen Fälle unerkannt bleiben. Die Patienten, die in dieser Untersuchung erfaßt worden sind, wurden entweder schon ikterisch in die Klinik eingewiesen, oder es wurde zufällig anläßlich postoperativer Kontrollen oder einer Transaminasenbestimmung beim Hausarzt die Verdachtsdiagnose Hepatitis gestellt. In solchen Fällen wurde die gezielte Suche nach der Form der Virushepatitis dann in der Klinik vorgenommen.

Für die exakte Diagnose einer Hepatitis A stehen im Moment drei Nachweismöglichkeiten zur Verfügung:

a) Der Nachweis von HAV im Stuhl des Patienten, was allerdings nur zu Beginn der Krankheit erfolgversprechend ist, da die Viren zwar obligat während der Inkubationszeit, später aber nicht mehr von allen Patienten ausgeschieden werden.

b) Der Nachweis von anti-HAV-IgM, der als Beweis für eine akute Infektion gilt. Niedere Titer sind dabei mit empfindlichen Methoden auch noch Monate später feststellbar.

c) Ein mindestens vierfacher Titeranstieg des anti-HAV im Serum des rekonvaleszenten Patienten verglichen mit dem Titer im Serum bei Beginn der Erkrankung.

Die Diagnose einer akuten Hepatitis B kann im allgemeinen mit dem Nachweis von HB_sAg gestellt werden. In manchen Fällen ist die Differentialdiagnose akute Hepatitis, Schub einer chronisch aktiven Hepatitis, chronisch persistierende Hepatitis oder Carrierstatus zu erwägen. Wenn keine früheren serologischen Befunde vorhanden sind, orientiert man sich an den anamnestischen

Angaben über mögliche Hinweise auf eine Chronizität und an der Höhe der Serumtransaminasen, die im akuten Fall meist höhere Werte aufweisen, während bei chronisch persistierender Hepatitis im Großteil der Fälle die Werte über lange Zeit nur leicht erhöht sind.

Weitere sichere Kriterien bieten serologische Verlaufsuntersuchungen: Elimination des HB_sAg, Auftreten von anti-HB_s, Elimination des HB_eAg, falls vorhanden.

Bei fehlendem HB_sAg kann bisweilen dennoch eine Hepatitis B vorliegen; in diesen Fällen erfolgt die Diagnose über den Nachweis von anti-HB_c-IgM. Ein anti-HB_c-IgG- Titer dient oft nur als Hinweis auf eine ehemalige unter Umständen inapparent verlaufene Hepatitis B, in Ausnahmefällen läßt er sich bei PTH-Patienten auch auf passiv erworbene Antikörper zurückführen.

Eine infektiöse Mononukleose läßt sich neben dem Paul-Bunell-Test und der Antikörperbestimmung auch klinisch anhand von Hepatomegalie, Lymphknotenschwellung, Fieber sowie dem charakteristischen Differentialblutbild diagnostizieren.

Bei Cytomegalieinfektion finden sich neben erhöhten KBR-Titern typische vergrößerte Zellen, besonders im Urin.

Angesichts der auch heute noch relativ hohen Durchseuchung der Bevölkerung mit diesen beiden Viren, spielen sie besonders im Erwachsenenalter keine bedeutende Rolle bei der Hepatitisätiologie.

Kann bei bestehendem Virushepatitisverdacht eine Hepatitis A, eine CMV- bzw. EBV-Infektion ausgeschlossen werden und sind außerdem sowohl HB_sAg als auch anti-HB_c-IgM negativ, so handelt es sich mit ziemlicher Sicherheit um eine Infektion mit einem non A non B-Virus.

Da bei den wenigsten Patienten eine vollständige virologische Diagnostik durchgeführt wurde, was aus medizinischen und wirtschaftlichen Gründen auch gar nicht erforderlich ist, wurden die Patienten, bei denen keine gesicherte Diagnose vorlag, nach gründlicher Abwägung jeweils der Krankheitsgruppe zugeordnet, die am wahrscheinlichsten erschien.

Statistische Methoden

Zur Prüfung der Unabhängigkeit zweier Merkmale, die in der Vierfeldertafel dargestellt werden können, wurde der χ^2-Test angewandt.

	Gruppe A	Gruppe B	
Merkmal ja	a	b	a + b
Merkmal nein	x	y	x + y
	a + x	b + y	n = a + b + x + y = a + x + b + y

$$\chi^2 = \frac{(a \cdot y - b \cdot x)^2 \, (n - 1)}{(a + b)\,(x + y)\,(a + x)\,(b + y)}$$

Wenn nun die Prüfgröße χ^2 bei einem Freiheitsgrad größer ist als das Quantil $\chi^2_{0,99;\,1} = 6{,}63$, so besteht mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $1 - 0{,}99 = 0{,}01 \triangleq 1$ % ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen bzw. Merkmalen. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % besteht ein signifikanter Unterschied bei einer Prüfgröße χ^2 über $\chi^2_{0,95;\,1} = 3{,}84$.

Zum Vergleich der Mittelwerte zweier Vergleichsgruppe A und B wurde der t-Test für unverbundene Stichproben angewandt.

$$t = \frac{|\bar{x}_A - \bar{x}_B| \cdot \sqrt{n_A + n_B - 2}}{\sqrt{s_A^2 \,(n_A - 1) + s_B^2 \,(n_B - 1)}} \cdot \frac{\sqrt{n_A \cdot n_B}}{\sqrt{n_A + n_B}}$$

($\bar{x}$ = Durchschnitt der Meßwerte, s = Standardabweichung der Meßwerte und n = Anzahl der Meßwerte.)

Wenn nun die Prüfgröße t bei $n_A + n_B - 2$ Freiheitsgraden größer ist als das Quantil $t_{0,99;\, n_A + n_B - 2}$,

so besteht mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen.

ERGEBNISSE

Inzidenz der einzelnen akuten Virushepatitiden

Die folgende Aufstellung berücksicht alle Patienten, die zwischen dem 1.1.1978 und 31.12.1978 akut an einer Hepatitis erkrankten und stationär in die Medizinische Klinik aufgenommen wurden. Vorab sei darauf hingewiesen, daß Patienten, bei denen bioptisch eine chronisch aktive Hepatitis vorlag, nicht mitgezählt wurden, während die Patienten noch Berücksichtigung fanden, bei denen der Pathologe den Übergang von einer akuten in eine protrahierte oder gar chronische Verlaufsform diagnostizierte. Dabei ergibt sich folgende Aufteilung unter den einzelnen Virushepatitiden:

Hepatitis A	14 = 21,5 %
Hepatitis B	26 = 40,0 %
Hepatitis non A non B	25 = 38,5 %
insgesamt	65 = 100,0 %

Tab. 3: Häufigkeit der verschiedenen Virushepatitisformen unter allen akuten Virushepatitiden der Medizinischen Universitätsklinik 1978.

Die Diagnostik erfolgte retrospektiv unter den genannten Kriterien. Die Hepatitis A wurde zwölfmal durch Nachweis von anti-HAV-IgM festgestellt. Bei den beiden anderen Patienten wurde diese Spezialuntersuchung nicht durchgeführt, aber aufgrund der Epidemiologie und des Krankheitsverlaufes erscheint eine Hepatitis A weitaus wahrscheinlicher als eine Hepatitis non A non B.

Bei den Hepatitits B-Patienten war das HB_sAg in 24 von 26 = 92,3 % der Fälle nachweisbar. Bei einem Patienten (Befund: HB_sAg negativ und anti-HB_c positiv) konnte im aufbewahrten Serum anti-HB_cIgM nachgewiesen werden, so daß die Diagnose non A non B bei zurückliegender Hepatitis B revidiert werden konnte. Im Fall der anderen Patientin, bei der anti-HB_c nicht bestimmt wurde, war der Ehemann 4 Monate zuvor an einer akuten HB_sAg-positiven Hepatitis erkrankt gewesen.

Die Diagnose Hepatitis non A non B stützt sich zunächst nur auf den Ausschluß von Parametern für akute Hepatitis A oder Hepatitis B. Bezüglich Hepatitis A fand sich bei 14 von 25 = 56 % eine Immunität, d.h. anti-HAV-IgG war

positiv, anti-HAV-IgM war bei 8 der 14 Patienten untersucht und jeweils negativ. Bei den anderen 11 non A non B-Patienten - und hier vor allem bei Jugendlichen - konnten keine Antikörper nachgewiesen werden. Das HB_sAg war bei keinem der Patienten vorhanden. In einem Fall trat es 2 Monate nach der akuten Hepatitis, allerdings ohne erneute Transaminasenerhöhung, auf. Dies läßt sich noch am besten als Hepatitis non A non B mit nachfolgender asymptomatischer Hepatitis B erklären. Bei 3 Patienten brachte die Suche nach anti-HB_c ein positives Ergebnis. In einem dieser Fälle - der Patient war anti-HB_s negativ - konnte im tiefgefrorenen Serum kein anti-HB_c-IgM nachgewiesen werden. In den beiden anderen Fällen war neben dem anti-HB_c auch anti-HB_s in hohem Titer vorhanden, so daß die Patienten sich aller Wahrscheinlichkeit nach schon vor langer Zeit einmal mit dem HBV infiziert hatten.

Untersuchungen auf CMV- und EBV-Antikörper wurden bei 10 bzw. 9 Patienten durchgeführt. Bei keinem Patienten ergab sich dabei ein Hinweis auf eine derartige Begleithepatitis.

anti-HAV	HB_sAg	anti-HB_s	anti-HB_c	CMV-Ak	EBV-Ak
14/25	0/25	2/25	3/20	10/10	9/9

Tab. 4: Spezielle serologische Untersuchungsergebnisse bei non A non B-Patienten (1. Ziffer: Zahl der positiven Seren, 2. Ziffer: Zahl der untersuchten Patienten).

Epidemiologische und klinische Beobachtungen

Bei einigen Patienten war aus der Anamnese ersichtlich, daß mehrere der typischen Risikofaktoren bei ihnen zutreffend waren, wie z.B. Tourismus und medizinischer Beruf oder eine in der Familie aufgetretene Hepatitis zusammen mit Drogenkonsum. In der folgenden Aufstellung sind demnach zwangsläufig Mehrfachnennungen enthalten, wobei die in Klammern angegebenen Zahlen sich auf die Patienten beziehen, die mehrmals aufgeführt werden. Bei den einzelnen Virushepatiden fanden sich folgende mögliche Infektionsquellen:

	Hep. A	Hep. B	Hep. n A n B	insgesamt
Tourismus, Auslands-aufenthalt	13 (6) 92,8 %	2 (1) 7,7 %	1 (1) 4,0 %	16 (8) 24,6 %
Kontakt zu erkrankten Personen	4 (4) 28,5 %	5 19,2 %	2 (1) 8,0 %	11 (5) 16,9 %
Drogenabusus	-	1 3,9 %	7 (1) 28,0 %	8 (1) 12,3 %
medizinischer Beruf	2 (2) 14,3 %	4 15,4 %	3 (1) 12,0 %	9 (3) 13,8 %
Krankenhausaufenthalt ohne Transfusion	1 (1) 7,1 %	1 (1) 3,9 %	3 (1) 12,0 %	5 (3) 7,7 %
Krankenhausaufenthalt mit Transfusion, mit und ohne Gerinnungsfakt.Substit.		5 19,2 %	11 (1) 44,0 %	16 (1) 24,6 %
Krankenhausaufenthalt mit Transfusion und Gerinnungsfakt.Substit.		mindestens 2 (2)	mindestens 6 (6)	mindestens 8 (8)
unbekannt	1 7,1 %	9 34,6 %	1 4,0 %	11 16,9 %
Hepatitispatienten insgesamt	14	26	25	65

Tab. 5: Mögliche Infektionsquellen der einzelnen Virushepatitisformen (in Klammern die Zahl der Patienten, die unter mehreren Punkten aufgeführt sind).

Als Hauptursache für die Hepatitis A müssen demnach Auslandsaufenthalte angesehen werden, während einer Hepatitis B und non A non B hauptsächlich Drogenkonsum sowie Transfusisonen bzw. Applikation von Gerinnungsfaktoren zugrunde liegen. Die Infektionsquelle dieser Hepatitisformen bleibt häufig ungeklärt, oft tritt sie auch nach engem Kontakt mit Carriern, insbesondere bei Ehepaaren oder bei in medizinischen Berufen Tätigen auf. Wie sich der unten angeführten Aufstellung entnehmen läßt, handelte es sich bei den erkrankten Kontaktpersonen in 2 Fällen um Geschwister, in einem Fall um den Vater, in 4 Fällen um enge Freunde und in 4 Hepatitis-B-Fällen war der Ehemann mögliche Infektionsquelle.

	Hepatitis A	Hepatitis B	Hep. n A n B	
Vater		1		1
Geschwister	1		1	2
enge Freunde	3		1	4
Ehemänner		4		4
insgesamt	4	5	2	11

Tab. 6: Verwandtschaftliche Beziehungen zwischen erkrankten Kontaktpersonen und Hepatitispatienten.

Bezüglich Alters- und Geschlechtsverteilung ergaben sich folgende Werte:

An Hepatitis A erkrankten vorwiegend junge Personen, und zwar hauptsächlich nach Ferienaufenthalten in Ländern mit schlechten hygienischen Verhältnissen. Das höchste Durchschnittsalter weisen die Patienten mit Hepatitis B auf.

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung fällt auf, daß sowohl die Hepatitis A als auch die Hepatitis non A non B bei Männern doppelt so häufig wie bei Frauen auftritt, statistisch zeigt sich allerdings kein signifikanter Unterschied.

	Hepatitis A	Hepatitis B	Hep. n A n B
insgesamt	14	26	25
Durchschnittsalter	28,6 J.	43,0 J.	37,8 J.
Geschlecht			
männlich	10	14	17
weiblich	4	12	8

Tab. 7: Durchschnittsalter und Geschlechtsverteilung bei den einzelnen Virushepatitisformen (keine statistische Signifikanz).

Eine Immunität gegen Hepatitis A wiesen 19 der Hepatitis B-Patienten auf, was einer prozentualen Häufigkeit von 73 % entspricht. Die anderen 7 Patienten sind alle nach Ende des 2. Weltkrieges geboren. Von den non A non B-Patienten waren 60 % gegen Hepatitis A immun, die übrigen gehören fast ausschließlich der Nachkriegsgeneration an.

	Hepatitis A	Hepatitis B	Hep. non A non B
Immunität gegen Hepatitis A	-	19 = 73 %	15 = 60 %
Immunität gegen Hepatitis B	1 Carrier	-	3 = 12 %
insgesamt	14 = 100 %	26 = 100 %	25 = 100 %

Tab. 8: Immunitätslage bei den einzelnen Virushepatitisformen.

Bei der Gegenüberstellung der maximalen GPT-Werte zeigt sich, daß die durchschnittlichen Werte bei der Hepatitis A um 1 000 IE/l und bei der Hepatitis B um 500 IE/l über denen bei der Hepatitis non A non B liegen. Mit dem t-Test für unverbundene Stichproben zeigen sich hochsignifikante Unterschiede bei der Höhe der maximalen GPT-Werte zwischen Hepatitis A und non A non B ($p < 0{,}001$) und zwischen Hepatitis B und non A non B ($p < 0{,}005$), aber nicht zwischen Hepatitis A und B.

	Hepatitis A	Hepatitis B	Hep. n A n B	
max. GPT-Werte	1 692 IE/l	1 190 IE/l	639 IE/l	
GPT < 500 IE/l	2	5	11	18
500 - 1 000 IE/l	2	6	11	19
1 000 - 1 500 IE/l	2	10	3	15
GPT > 1 500 IE/l	8	5	0	13
insgesamt	14	26	25	65

Tab. 9: Maximale GPT-Werte bei den einzelnen Virushepatitisformen (hochsignifikante Unterschiede zwischen Hepatitis A und non A non B und zwischen Hepatitis B und non A non B).

Beim Vergleich der Werte unter und über 1 000 IE/l mit dem χ^2-Test bestehen ebenfalls hochsignifikante Unterschiede ($p < 0{,}001$) zwischen Hepatitis A und non A non B sowie zwischen Hepatitis B und non A non B und kein signifikanter Unterschied zwischen Hepatitis A und B.

Bei Betrachtung der Bilirubinwerte fällt auf, daß sich bei Hepatitis A mit 93 % am häufigsten ein ikterischer Verlauf zeigt. Bei den an Hepatitis B erkrankten Patienten trat in 74 % der Fälle ein Ikterus auf, bei den non A non B-Patienten lediglich in gut der Hälfte aller Fälle. Ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,02$) besteht lediglich zwischen Hepatitis A und Hepatitis non A non B.

	Hep. A	Hep. B	Hep. n A n B
ikterisch (≥ 2,5 mg%)	13 = 93 %	20 = 76,9 %	14 = 56 %
subikterisch (1,5 - 2,4 mg%)		4 = 15,4 %	5 = 20 %
anikterisch (< 1,5 mg%)	1 = 7 %	2 = 7,7 %	6 = 24 %
insgesamt	14 = 100 %	26 = 100 %	25 = 100 %

Tab. 10: Häufigkeit der ikterischen und anikterischen Verlaufsformen bei den einzelnen Virushepatitisformen (statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,02$) zwischen Hepatitis A und Hepatitis non A non B).

Hepatitis non A non B

Bei jugendlichen Patienten kommt als Ursache einer Hepatitis non A non B vor allem Drogenabusus infrage, bei älteren Patienten vorwiegend Transfusionen im Zusammenhang mit Operationen bzw. Gabe von Gerinnungspräparaten.

	Anzahl	Durchschnittsalter
Patienten nach Operationen (davon elfmal mit Transfusionen, mind. sechsmal mit Ger.Fakt.Substit.)	14	49,6 J.
Patienten mit Drogenabusus	7	18,3 J.
sonstige Patienten	4	30,5 J.
insgesamt	25	37,8 J.

Tab. 11: Aufstellung der 25 non A non B-Patienten nach Infektionsquelle und jeweiligem Durchschnittsalter.

Die Inkubationszeit kann natürlich nur in denjenigen Fällen angegeben werden, bei denen der Zeitpunkt der Exposition bekannt ist. Dies ist der Fall bei 10 Patienten mit PTH und bei 3 postoperativen Hepatitiden ohne Bluttransfusion.

	Inkubationszeit 4 - 6 Wochen	7 - 9 Wochen	18 Wochen
Patienten mit Transfusion	7	2	1
Patienten ohne Transfusion	2	1	-

Tab. 12: Inkubationszeiten der non A non B-Patienten nach Operationen mit bzw. ohne Transfusion.

Man kann aus den angeführten Zahlen entnehmen, daß keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Inkubationszeiten der postoperativen Hepatitiden mit bzw. ohne Transfusion bestehen.

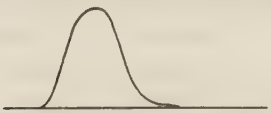
Die GPT war bei allen Patienten mindestens um das Zehnfache erhöht (Normalwerte in der Medizinischen Universitätsklinik 22 IE/l für Männer und 17 IE/l für Frauen). In 14 Fällen lag das Gesamtbilirubin über 2,2 mg %, zum großen Teil sogar deutlich darüber; im subikterischen Bereich zwischen 1,5 und 2,2 mg % lag es bei 5 Patienten. Anikterisch verlief die Hepatitis in 6 Fällen. Bei 10 Patienten wurde zusätzlich eine Leberbiopsie vorgenommen. Bei der histologischen Untersuchung konnte bei 2 Patienten dabei kein bedeutender Leberschaden festgestellt werden, obwohl die Biopsie während der akuten Phase mit maximalem GPT-Wert durchgeführt wurde. In weiteren 2 Fällen zeigte sich das typische Bild einer akuten Virushepatitis mit Einzelzellnekrosen, bei 3 Patienten eine protrahiert verlaufende Hepatitis, und bei weiteren 3 Patienten wurde sogar der Verdacht auf Übergang in eine chronische Hepatitis geäußert.

Biopsiebefund	kein Leberschaden	akute Virushepatitis	protrahierte Hepatitis	Übergang in chron. Hep.
GPT max.	275 588	790 956	992 745 972	960 496 1 150
Bili max.	2,1 1,5	4,1 5,5	1,5 20,8 21,8	1,2 3,0 4,2

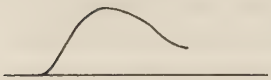
Tab. 13: Maximale GPT- und Bilirubinwerte bei 10 non A non B-Patienten, geordnet nach dem Befund der Leberbiopsie.

Da die Patienten oft nach einem durchschnittlichen Klinikaufenthalt von 5 Wochen noch mit erhöhten Transaminasen entlassen wurden, läßt sich leider keine Erhebung über die Häufigkeit chronischer Verläufe aufstellen. Nur von 2 Patienten liegen die Werte einer Nachuntersuchung nach 2 bzw. 4 Monaten vor; die dabei ermittelten GPT-Werte liegen noch bei 248 bzw. 85 IE/l erhöht.

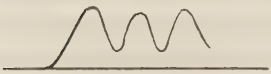
Zum Abschluß werden noch die festgestellten charakteristischen Verlaufskurven der GPT-Werte zusammengefaßt:

a) 

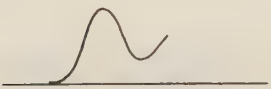
In 8 Fällen, vor allem bei jüngeren Patienten, kam es zu einem schnellen Abfall der Transaminasen nach z.T. sehr hohen Ausgangswerten.

b) 

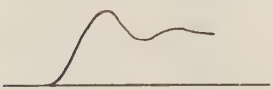
In 7 Fällen, und zwar insbesondere bei älteren Patienten lag ein langsamer Abfall der Transaminasen vor, wobei zum Zeitpunkt der Entlassung noch erhöhte, aber rückläufige Werte ermittelt wurden.

c) 

In 5 Fällen zeigte sich ein mehrgipfliger Verlauf.

d) 

In 2 Fällen - betroffen waren jüngere Patienten - trat zum Zeitpunkt der Entlassung ein Wiederanstieg auf. Nachfolgende ambulante Werte liegen aber nicht vor.

e) 

In 3 Fällen lagen die GPT-Werte über Wochen und Monate konstant erhöht zwischen 200 und 300 IE/l.

Abb. 3 a - e: Zeitlicher Verlauf der GPT bei den 25 non A non B-Patienten.

Hierbei fällt auf, daß PTH-Patienten besonders häufig einen protrahierten Krankheitsverlauf aufweisen.

Posttransfusionshepatitis

In 16 von 65 Fällen (= 24,2 %) hatten die Patienten in den letzten 6 Monaten vor ihrer Erkrankung eine Bluttransfusion erhalten. Dabei wurden die Konserven zwölfmal von der Tübinger Abteilung für Transfusionsmedizin ausgegeben, alle Konserven wiesen normale GPT-Werte auf und waren HB_sAg-negativ. Je einmal fanden Behandlungen in Erlangen, Kiel, Memmingen und Jugoslawien statt.

Innerhalb dieser 16 Fälle traten 2 Arten von Hepatitis auf. Dabei waren 5 Patienten in der akuten Phase HB_sAg positiv. Einer dieser Patienten war bei einer präoperativen Untersuchung mit Sicherheit HB_sAg negativ gewesen.

In 11 Fällen wurde eine Hepatitis non A non B diagnostiziert. HB_sAg konnte hier bei keinem Patienten nachgewiesen werden. Anti-HB_s war bei 2 Patienten gemeinsam mit schwach-titrigem anti-Hb_c positiv, was auf Immunität nach einer alten Hepatitis B hinweist. Ein Patient war lediglich anti-HB_c positiv; bei ihm konnte jedoch mit einer eingefrorenen Serumprobe eine Kontrolluntersuchung vorgenommen werden, bei der anti-HB_c-IgM negativ war, so daß hier keine akute Hepatitis B vorlag.

Bei der Untersuchung auf Hepatitis A fand sich bei 9 der 11 non A non B-Patienten eine Immunität aufgrund schon lange bestehender Antikörpertiter. Bei den anderen beiden Patienten konnte weder anti-HAV-IgM noch anti-HAV-IgG nachgewiesen werden. Weitere Untersuchungen auf CMV- oder EBV-Infektion ergaben bei 6 bzw. 5 der untersuchten Patienten jeweils ein negatives Ergebnis.

	insges.	anti-HAV	HB_sAg	anti-HB_s	anti-HB_c
PTH B	5	4/5	5/5	0/5	3/3
PTH non A non B	11	9/11	0/11	2/11	3/8

Tab. 14: Hepatitisserologische Befunde bei PTH-Patienten (1. Ziffer: Zahl der positiven Seren, 2. Ziffer: Zahl der jeweils untersuchten Patienten).

Von den 12 Posttransfusionshepatitiden, die nach Behandlung mit Konserven der Tübinger Blutzentrale auftraten, wurden 9 zurückgemeldet. Im Laufe dieser Untersuchung fanden sich also bei Durchsicht der Krankenblätter noch 3 (entspricht 25 %) weitere Fälle, allesamt Patienten, die in der Orthopädischen Klinik operiert worden waren.

Am häufigsten trat eine PTH nach Operation an der HLM auf (6/16). Dreimal waren schwere Unfälle Anlaß für die Transfusionen.

Eine Inkubationszeit kann nur in solchen Fällen angegeben werden, bei denen die Transfusionstherapie sich nicht über einen längeren Zeitraum erstreckte. Die meisten Patienten erkrankten 6 Wochen post operationem.

Transfusions-indikation	Konserven-zahl	Inkubations-zeit	PTH	Bili max. (mg%)	GPT max. (IE/l)	Krankheits-verlauf
Hüftgel.Op.	8	4 Monate	B	0,8	144	Heilung
Unfall	27	?	B	5,7	1 360	Heilung
Magen-Ca	3	6 Monate	B	25,6	576	Heilung
HLM	?	3 Monate	B	4,8	753	protrahiert
Myelopathie	?	?	B	2,0	296	letal
Hüftgel.Op.	8	8 Wochen	n A n B	5,5	956	protrahiert
HLM	7	18 Wochen	n A n B	1,2	254	langs. Heilg.
Unfall	8	6 Wochen	n A n B	21,8	972	langs. Heilg.
HLM	7	6 Wochen	n A n B	0,7	200	langs. Heilg.
Hüftgel.Op.	11	6 Wochen	n A n B	6,9	856	langs. Heilg.
HLM	2	6 Wochen	n A n B	3,7	362	langs. Heilg.
HLM	6	6 Wochen	n A n B	18,2	276	protrahiert
Unfall	4	?	n A n B	14,9	244	langs. Heilg.
HLM	7	6 Wochen	n A n B	2,6	450	protrahiert
Mall.-Weiß-S.	?	8 Wochen	n A n B	8,8	847	Heilung
Tubargrav.	?	6 Wochen	n A n B	1,2	960	Heilung

Tab. 15: Aufstellung der 16 PTH-Patienten; berücksichtigt sind Transfusionsindikation, Konservenzahl, Inkubationszeit, Hepatitistyp, maximale GPT- und Bilirubinwerte und der Verlauf (dabei steht langsame Heilung für die Tendenz zur Transaminasennormalisierung bei Klinikentlassung, bei den protrahierten Verläufen ließen konstant erhöhte GPT-Werte eine Entwicklung zur Chronizität vermuten).

Die meisten Patienten erhielten außer Bluttransfusionen Gerinnungsfaktoren, die als besonders hepatitisgefährlich bekannt sind. Leider konnte nicht in allen Fällen nachträglich ermittelt werden, ob zusätzlich Faktoren gegeben worden waren, insbesondere bei den auswärts transfundierten Patienten. Dennoch fällt eine Häufung auf, denn 8 der 10 Patienten, deren Krankenakten eingesehen werden konnten, hatten Gerinnungsfaktoren erhalten.

	PTH B	PTH non A non B
PTH-Fälle gesamt	5	11
Gerinnungsfaktoren	2/2	6/8

Tab. 16: Zahl der PTH-Patienten, die zusätzlich Gerinnungsfaktoren erhalten haben (2. Ziffer: Zahl der Patienten, von denen diesbezügliche Angaben vorliegen).

ANALYSE DER GEMELDETEN PTH-FÄLLE VON 1973 BIS 1979

Um genaue Angaben über die PTH-Häufigkeit bezüglich der jährlich ausgegebenen Blutkonserven zu erhalten, sind im folgenden die Patienten nach ihrem jeweiligen Transfusionsdatum geordnet. Dadurch ergibt es sich, daß einige Patienten, die sich 1978 aufgrund ihrer Hepatitis stationär in der Medizinischen Klinik befanden, hier unter der Rubrik 1977 zu finden sind.

Insgesamt wurden in dem Zeitraum vom 1.1.1973 bis 31.12.1979 der Abteilung für Transfusionsmedizin 92 Fälle von PTH bekannt, wobei die Mitteilung entweder direkt vom behandelnden Krankenhaus bzw. Hausarzt oder indirekt durch die Chirurgische Klinik, insbesondere die Abteilung Thoraxchirurgie, erfolgte.

Von diesen 92 Patienten wurden 71 im Tübinger Klinikum behandelt. Die restlichen 21 Patienten lagen vor allem in Stuttgart, Oberndorf, aber auch in anderen Häusern im süddeutschen Raum. In 17 Fällen gelang es auch bei diesen auswärtigen Patienten, alle notwendigen Krankheitsdaten zusammenzustellen, so daß nur bei 4 Patienten genaue Angaben bezüglich ihrer "Posttransfusionshepatitis" fehlen.

Unter den 92 Meldungen erwiesen sich 12 als unbegründet. Betrachtet man diese Fälle genauer, so hatte ein Drittel der Patienten gar keine Transfusion erhalten, zweimal wurden die Konserven nicht von der Blutzentrale Tübingen ausgegeben, so daß diese Fälle von PTH im Rahmen dieser Arbeit keine Betrachtung finden. Ebenfalls zweimal handelte es sich sich nur um einen Verdacht auf Hepatitis, der aber später nicht bestätigt werden konnte. In einem Fall lag die Transfusion schon 1 Jahr zurück, so daß die Bluttransfusion als Infektionsquelle von vornherein ausscheidet. Ansonsten wurden eine Cholangitis, eine alkohol-toxische Hepatitis sowie ein Schub einer chronisch aggressiven Hepatitis gemeldet.

	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	insges.
PTH-Meldungen	13	15	6	7	15	16	20	92
davon: Med.Kl.Tbg.	12	9	5	4	13	11	17	71
auswärts	1	6	1	3	2	5	3	21
Falschmeldungen	1	2	2	0	1	2	4	12
PTH-Fälle	12	13	4	7	14	14	16	80

Tab. 17: PTH-Meldungen an die Blutzentrale Tübingen von 1973 bis 1979, korrigiert um die Zahl der Falschmeldungen.

Im folgenden werden auch die 3 PTH-Fälle berücksichtigt, die durch die Nachforschung in der Medizinischen Universitätsklinik hinzukamen, so daß es sich insgesamt um 83 sogenannte Posttransfusionshepatitiden handelt. Die Relationen zwischen den verschiedenen Typen der Virushepatitis werden durch diese Hinzufügung nicht verschoben, wie aus Tabelle 18 ersichtlich ist.

	Meldung 1978	Meldung und Nachforschung 1978
PTH B	4 = 28,5 %	5 = 29,4 %
PTH non A non B	9 = 64,3 %	11 = 64,7 %
sonstige	1	1
insgesamt	14	17

Tab. 18: Verhältnis zwischen PTH B und PTH non A non B mit und ohne Berücksichtigung der zusätzlich entdeckten PTH-Patienten 1978.

	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	insges.
PTH A	-	-	-	-	-	-	-	-
PTH B	12	9	3	7	6	5	3	45
PTH non A non B	-	1	-	-	8	11	13	33
nicht klassifiziert	-	3	1	-	-	-	-	4
CMV-Infektion	-	-	-	-	-	1	-	1
EBV-Infektion	-	-	-	-	-	-	-	-
insgesamt	12	13	4	7	14	17	16	83

Tab. 19: Aufschlüsselung der bekannten PTH-Fälle 1973 bis 1979 nach Hepatitisart.

Stellt man die jährlichen PTH-Fälle den ausgegebenen Konserven gegenüber, so läßt sich das Hepatitisrisiko pro Konserve berechnen bzw. die Anzahl Konserven, auf die eine Hepatitis kommt.

	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	insges.
bekannte PTH	12	13	4	7	14	17	16	83
ausgegebene Konserven	12844	12326	12425	13308	13780	14526	14778	93987
PTH/1000 Kons.	0,93‰	1,05‰	0,32‰	0,52‰	1,01‰	1,17‰	1,08‰	0,88‰

Tab. 20: Berechnung des Hepatitisrisikos pro 1000 Konserven mit Hilfe der Zahl der ausgegebenen Konserven von 1973 bis 1979.

Berechnet man die Summe aus den Jahren 1973 bis 1979, so ergibt sich ein durchschnittliches Hepatitisrisiko von 0,88 ‰ pro Konserve bzw. 1 Hepatitisfall auf 1 132 Konserven. Die Abweichungen des Hepatitisrisikos 1975 und 1976 sind auf die in diesen Jahren auffallend niedere Anzahl gemeldeter Fälle zurückzuführen; ansonsten zeigt sich ein ziemlich konstanter Wert um 1 ‰.

Trotz der Abnahme der PTH B-Fälle stieg das Gesamtrisiko für eine PTH aufgrund der ausgewerteten Meldungen nach 1975 wieder an, was auf die Zunahme von PTH non A non B-Fällen zurückgeführt werden muß.

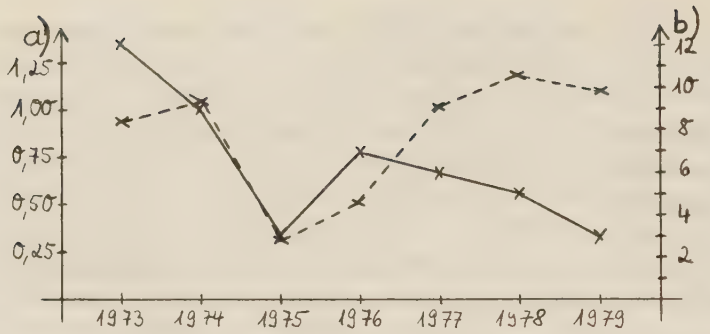


Abb. 4: Entwicklung von

a) Hepatitisrisiko (pro 1 000 Konserven)
b) PTH B im Laufe der Jahre 1973 bis 1979

Zum Spenderscreening auf HB_sAg wurde zusätzlich zur Überwanderungselektrophorese im November 1974 erstmals der RIA eingesetzt. In der folgenden Tabelle sind alle Spender aufgeführt, die wegen eines positiven HB_sAg-Befundes vom Blutspenden ausgeschlossen werden mußten. Berücksichtigt wurde insbesondere die Zahl der Spender, deren Serum bei negativem CEP-Befund nur im RIA positiv war. Dies war unter insgesamt 83 ausgeschlossenen Personen achtmal der Fall.

HB_sAg	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	insges.
CEP + RIA positiv	21	15	19	6	5	5	4	75
nur RIA positiv	-	-	4	2	1	1	0	8
insgesamt	21	15	23	8	6	6	4	83

Tab. 21: Zahl der HB_sAg-positiven Spender, die vom Blutspenden ausgeschlossen werden mußten.

Die Anzahl der zusätzlich entdeckten HB_sAg-positiven Spender ist relativ gering, so daß die Abnahme der PTH B nicht ausreichend durch die Einführung des RIA erklärt werden kann.

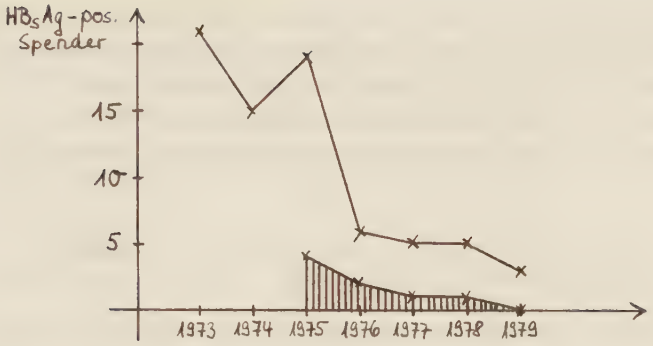


Abb. 5: Zahl der ausgeschlossenen HB_sAg-positiven Spender von 1973 bis 1979. Besonders berücksichtigt ist der Anteil der Spender, deren Serum nur im (ab November 1974 durchgeführten) RIA positiv war.

Die spezielle Diagnose des Hepatitistyps wurde nach den bereits erwähnten Kriterien (S. 22, 23) gestellt, wobei von einigen Patienten sogar präoperative Untersuchungen auf HB_sAg vorlagen.

Wie Tab. 19 zu entnehmen ist, trat eine PTH A während des gesamten Beobachtungszeitraumes nicht auf.

Im Falle eines 62jährigen Patienten ergaben sich bei der Differentialdiagnose besondere Schwierigkeiten. Bei ihm trat 4 Monate nach einem Aortenklappenersatz eine leichte Transaminasenerhöhung über mehrere Wochen auf, allerdings ohne gleichzeitige Bilirubinerhöhung. Anläßlich der Operation war ihm eine Frischblutkonserve transfundiert worden, die in der Überwanderungselektrophorese einen HB_sAg-negativen, bei der Nachuntersuchung im RIA aber einen HB_sAg- positiven Befund aufwies. Bei einer einmaligen serologischen Untersuchung des Patienten war der HB_sAg-Befund negativ, auf anti-HB_c wurde aber nicht untersucht. Zieht man die lange Inkubationszeit und die HB_sAg-positive Konserve in Betracht, so erscheint die Diagnose einer anikterischen symptomarmen PTH B ohne nachweisbares HB_sAg wahrscheinlicher als eine PTH non A non B. In den anderen Fällen von PTH B ließ sich das HB_sAg immer im akuten Krankheitsstadium nachweisen.

Eine EBV-Begleithepatitis konnte in keinem Fall beobachtet werden.

Bei einem Patienten fiel ein erhöhter Titer in der KBR für CMV-Ak auf, so daß das auswärtige Krankenhaus auf der Diagnose einer CMV-Infektion bestand. Dieser Patient ist in der folgenden Gegenüberstellung von B- und non A non B-Hepatitiden nicht miterfaßt, ebenso wie die 4 Patienten von 1974 und 1975, von denen keine näheren Angaben zur Hepatitis erhältlich waren.

	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	insges.
PTH B	12 100 %	9 90 %	3 100 %	7 100 %	6 42,8 %	5 31,2 %	3 18,7 %	45 57,8 %
PTH n A n B	0	1 10 %	0	0	8 57,2 %	11 68,8 %	13 81,3 %	33 42,2 %

Tab. 22: Häufigkeit der PTH B und PTH non A non B in den Jahren 1973 bis 1979.

Im Laufe der Zeit zeigt sich deutlich eine Abnahme der PTH B, während der Anteil der PTH non A non B ständig zunimmt.

Abb. 6: Verhältnis von PTH B und PTH non A non B 1973 bis 1979.

Betrachtet man sämtliche PTH-Fälle hinsichtlich ihrer Transfusionsindikation, so ergibt sich mit beinahe einem Drittel ein hoher Anteil von Patienten, die unter Zuhilfenahme der HLM operiert wurden. Sonstige Operationen machen alles in allem ein weiteres Drittel aus, von dem 37 % auf operative Eingriffe zur Entfernung eines Carcinoms entfallen. In weiteren 10 % aller PTH-Fälle bildeten schwere Verkehrsunfälle die Transfusionsindikation. Patienten mit Myelopathien und Dialysepatienten nehmen im Rahmen dieser Aufstellung die letzten Plätze ein. Unter den "Sonstigen" finden sich noch Patienten mit Blutverlusten verschiedener Genese.

HLM	25 = 32,0 %
Operation (ohne Ca-Operation)	17 = 21,8 %
Ca-Operation	10 = 12,8 %
Verkehrsunfall	8 = 10,3 %
Myelopathie	5 = 6,4 %
Dialyse	3 = 3,9 %
Sonstige	10 = 12,8 %
insgesamt	78 = 100,0 %

Tab. 23: Transfusionsindikation bei den 78 PTH-Patienten von 1973 bis 1979.

Die 78 PTH-Patienten erhielten von 1973 bis 1979 zusammen 746 Konserven Blut. Das entspricht einer Zahl von 9,6 Konserven pro Patient. 69 = 9,2 % dieser Konserven stammten von auswärtigen Blutspendediensten, insbesondere vom Blutspendedienst des Roten Kreuzes in Baden-Baden.

Bezogen auf die verschiedenen Transfusionsindikationen fallen deutliche Unterschiede hinsichtlich der Konservenzahl pro Patient auf. Mit durchschnittlich ungefähr 14 Konserven liegen die Polytraumatisierten deutlich vor allen anderen Patienten. Der hohe Wert bei den hämatologisch Erkrankten erklärt sich durch einen Patienten, der allein 80 Konserven erhalten hatte. Wird er nicht mitberücksichtigt, so ergeben sich für diese Patientengruppe 8,25 Konserven pro Patient.

	Patienten	Konserven	durchschnittl. Konservenzahl	Median
HLM	25	238	9,5	7
Op. (ohne Ca-Op.)	17	122	7,2	7
Ca-Operation	10	98	9,8	4,5
Verkehrsunfall	8	111	13,9	13,5
Myelopathie	5 (4)	113 (33)	22,6 (8,25)	10 (6)
Dialyse	3	12	4,0	5
Sonstige	10	52	5,2	4,5
insgesamt	78	746	9,6	7

Tab. 24: Durchschnittliche Konservenzahl bei den einzelnen Transfusionsindikationen.

Die Konserven aller PTH-Patienten, die ihre Transfusionen nach dem 1. Juli 1978 erhalten hatten, wurden im Rahmen dieser Arbeit von Dr. U. Sugg nochmals auf das Vorliegen von HB_sAg sowie auf weitere Hepatitis B-Parameter untersucht. Dafür waren Rückstellproben aller ausgegebenen Konserven ab 1.7.1978 für mindestens 6 Monate aufbewahrt worden. Nach und nach wurden dann alle 221 Röhrchen, die in einen PTH-Fall verwickelt waren, aussortiert und nachuntersucht.

Von den 21 betroffenen Patienten waren 16 an einer PTH non A non B und 5 an einer PTH B erkrankt. Durchschnittlich hatte jeder einzelne von ihnen etwa 10 Konserven erhalten. Die Untersuchung brachte folgende Ergebnisse:

HB_sAg konnte, wie aufgrund des Screening zu erwarten war, in keinem Serum gefunden werden. Anti-HB_s wurde in 17 Konserven (für 8 der 21 Patienten) mit unterschiedlich starken aber reproduzierbaren Ergebnissen nachgewiesen. 1 Patient hatte eine niedertitrige anti-HB_s-positive Konserve erhalten, und dennoch entwickelte er eine HB_sAgämie. Bei den beiden Patienten, die hochtitrig anti-HB_s-positive Konserven erhalten hatten, fand sich später auch ein positiver Befund im Serum.

Anti-HB_c war in 5 Konserven nachweisbar. 2 der 3 betroffenen Patienten (sie erkrankten an einer Hepatitis non A non B) hatten auch Konserven mit hochtitrigem anti-HB_s transfundiert bekommen. 1 Patient mit Hepatitis non A non B hatte eine Konserve erhalten, in der nur anti-HB_c nachweisbar war. Das passiv übertragene anti-HB_c konnte später bei keinem Patienten im Serum nachgewiesen werden.

	Patienten	HB_sAg	anti-HB_s + anti-HB_c -	anti-HB_s + anti-HB_c +	anti-HB_s - anti-HB_c +
PTH B	5	0	1 (1)	0	0
PTH n A n B	16	0	5 (12)	2 (4)	1 (1)

Tab. 25: Ergebnisse der Nachuntersuchungen von 221 Konserven, die nach dem 1.7.1978 an 21 PTH-Patienten ausgegeben worden waren (1. Ziffer: Zahl der Patienten, die antikörperpositive Konserven erhalten hatten; 2. Ziffer: Zahl der antikörperhaltigen Konserven).

Soweit noch die Möglichkeit bestand, wurden bei allen Patienten, die nach 1976 an einer PTH erkrankt waren, Nachforschungen darüber angestellt, ob sie zusätzlich Gerinnungsfaktoren erhalten hatten.

	PTH ges.	PTH B	Gerinnungsfakt. ja	nein	?	PTH nAnB	Gerinnungsfakt. ja	nein	?
1976	7	7	4	2	1	0	0	0	0
1977	14	6	4	1	1	8	5	1	2
1978	16	5	2	3	0	11	8	2	1
1979	16	3	1	2	0	13	7	5	1
insges.	53	21	11	8	2	32	20	8	4

Tab. 26: Zahl der PTH-Patienten, die zusätzlich zu Transfusionen noch Gerinnungsfaktoren erhalten hatten; bei einigen Patienten waren keine diesbezüglichen Informationen erhältlich.

Betrachtet man nur solche Fälle, bei denen das Krankenblatt eingesehen werden konnte, so fällt auf, daß über 70 % der non A non B- und über 50 % der B-Patienten neben den Transfusionen auch Gerinnungsfaktoren erhalten haben. Dabei wurde vor allem Fibrinogen eingesetzt, aber auch einzelne Faktorenkonzentrate, insbesondere der Faktor IX, wurden oft angewandt.

	Gerinnungsfaktoren ja	nein	gesamt
PTH B	11 (57,9 %)	8 (42,1 %)	19 (100 %)
PTH non A non B	20 (71,4 %)	8 (28,6 %)	28 (100 %)
insgesamt	31 (66,0 %)	16 (34,0 %)	47 (100 %)

Tab. 27: Häufigkeit der Gabe von Gerinnungsfaktoren bei PTH B- und PTH non A non B-Patienten, bei denen Informationen erhältlich waren (kein signifikanter Unterschied).

Ordnet man alle PTH-Patienten ab 1976 nach Transfusionsindikation und untersucht, ob Faktoren gegeben oder nicht gegeben wurden, so ergibt sich folgendes Bild:

	Patienten	Gerinnungsfaktoren ja	nein	?
HLM	22	16	4	2
Operation (ohne Ca-Op.)	12	6	3	3
Ca-Operation	6	1	4	1
Unfall	4	3	1	0
Myelopathie	1	0	1	0
Dialyse	1	0	1	0
Sonstige	7	5	2	0

Tab. 28: Gabe von Gerinnungsfaktoren bei verschiedenen Transfusionsindikationen (ab 1976 untersucht).

Betrachtet man nun wieder die Fälle isoliert, bei denen genaue Angaben vorliegen, so zeigt sich, daß bei HLM-Operationen und bei Polytraumata am häufigsten Gerinnungspräparate eingesetzt wurden.

	Gerinnungsfaktoren ja	nein	gesamt
HLM	16 (80 %)	4 (20 %)	20
Operation (ohne Ca-Op.)	6 (66 %)	3 (33 %)	9
Ca-Operation	1 (20 %)	4 (80 %)	5
Unfall	3 (75 %)	1 (25 %)	4

Tab. 29: Häufigkeit der Gabe von Gerinnungsfaktoren bei PTH-Patienten mit verschiedener Transfusionsindikation bei bekannter Behandlung.

Die Inkubationszeit zwischen Transfusionstermin und Auftreten der ersten klinischen oder laborchemischen Hepatitiszeichen wurde bei denjenigen Patienten bestimmt, deren Transfusionsbehandlung sich nicht über einen längeren Zeitraum als 2 bis 3 Tage erstreckte. Dabei ergab sich für die PTH B bei 39 Patienten, die dieses Kriterium erfüllten, eine durchschnittliche Inkubationszeit von 3 3/4 Monaten, für 29 Patienten mit PTH non A non B von 6 1/2 Wochen.

	durchschnittliche Inkubationszeit
39 von 45 PTH B-Patienten	3 3/4 Monate (1 - 6 Monate)
29 von 33 PTH n A n B-Patienten	6 1/2 Wochen (2 1/2 - 10 Wochen)

Tab. 30: Inkubationszeit bei PTH B- und PTH non A non B-Patienten, sofern die Blutübertragungen innerhalb eines engen Zeitraumes erfolgten.

Betrachtet man die Zahl der ikterisch und anikterisch verlaufenen Hepatitiden, so fällt - zumindest für die Jahre 1973 bis 1975 - der hohe Anteil an ikterischen Fällen unter den gemeldeten Posttransfusionshepatitiden auf, während in den darauffolgenden Jahren auch die Anzahl der anikterischen Hepatitiden, die besonders bei der PTH non A non B auftreten, deutlich zunimmt.

	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	insges.
PTH B ikter.	10	9	3	4	3	4	2	35
anikt.	1	-	-	2	-	1	-	4
?	1	-	-	1	3	-	1	6
PTH nAnB ikter.	-	1	-	-	4	8	9	22
anikt.	-	-	-	-	3	2	4	9
?	-	-	-	-	1	1	-	2
insgesamt	12	10	3	7	14	16	16	78

Tab. 31: Häufigkeit der ikterischen und anikterischen Hepatitis unter den gemeldeten PTH B- und PTH non A non B-Fällen 1973 bis 1979.

	PTH B	PTH non A non B	
ikterisch	35 (89,7 %)	22 (71 %)	57
anikterisch	4 (10,3 %)	9 (29 %)	13
insgesamt	39 (100 %)	31 (100 %)	70

Tab. 32: Aufstellung der bekannnten ikterisch oder anikterisch verlaufenen PTH- bzw. PTH non A non B-Fälle (mäßig signifikanter Unterschied, $p < 0,05$).

Von 66 der 79 PTH-Patienten waren für eine ungefähre Charakteristik des Hepatitisverlaufes ausreichende Daten vorhanden. Davon kam es unter 38 PTH-B-Patienten in 24 Fällen zu einer Heilung mit HB_sAg-Elimination. Bei 9 Patienten persistierte das HB_sAg z.T. trotz gleichzeitig normalen GPT-Werten. Mit Hilfe der Leberbiopsie konnte bei 2 Patienten eine chronisch aggressive Hepatitis mit HB_sAg-Persistenz diagnostiziert werden, und weitere 3 Patienten, deren Fälle in der folgenden Tabelle noch aufgeschlüsselt sind, starben im Coma hepaticum.

Alter	Hepatitisart	Transfusionsindikation bzw. komplizierende Grunderkrankung
59 J.	fulminante PTH B	Mitralklappenersatz
13 J.	akute PTH B	akute Leukämie
47 J.	akute PTH B	Shunt-Operation bei dekompensierter alkoholischer Leberzirrhose

Tab. 33: Aufstellung der PTH-Fälle mit letalem Ausgang unter Berücksichtigung der Transfusionsindikation bzw. der vorliegenden komplizierenden Grunderkrankung.

Unter 28 beurteilbaren PTH non A non B-Patienten kam es in 18 Fällen zu einer Heilung, wenn auch die GPT dabei oft nur sehr langsam abfiel. Bei 10 Patienten handelte es sich um eine protrahierte Hepatitis.

DISKUSSION

Der genaueren Erörterung seien noch einige kritische Anmerkungen zur Aussagekraft der Ergebnisse vorangestellt. Aufgrund der intensiven Suche nach Patienten mit akuter Virushepatitis müßte die Aufstellung bezüglich der Tübinger Universitätsklinik nahezu vollständig sein. Dabei muß man sich aber bewußt sein, daß diese Patienten nur einen Teil aller Hepatitiden im Tübinger Raum darstellen, da laut Gesundheitsamt 1978 von 57 gemeldeten Hepatitisfällen immerhin 12 Meldungen von Hausärzten oder kleinen Kreiskrankenhäusern kamen und daß gerade unter den ambulant behandelten Hepatitispatienten die Dunkelziffer relativ hoch liegen dürfte.

Bei einigen Patienten bereitete die Differentialdiagnose erhebliche Schwierigkeiten. Da nachträglich keine weiterführenden Untersuchungen mehr möglich waren, wurde anhand der erwähnten diagnostischen Parameter die Diagnose gestellt, die nach den vorliegenden Befunden am wahrscheinlichsten schien.

Hier sei auch nochmals darauf hingewiesen, daß eine solche retrospektive Untersuchung gegenüber den aufwendigen prospektiven Studien viele Nachteile aufzuweisen hat, die bei der PTH-Betrachtung ganz besonders ins Gewicht fallen:

a) Ungenügende Erfassung der Patienten; dies betrifft besonders die unvollständigen PTH-Meldungen.

b) Unzureichende Verfolgung der Patienten nach der akuten Krankheitsphase; damit sind Aussagen über chronische Krankheitsverläufe erschwert.

c) Keine einheitlichen genormten Untersuchungsmethoden; dies ist bei Betrachtungen, die sich über 7 Jahre erstrecken, nicht anders zu erwarten, da gerade in diesem Zeitraum die diagnostischen Möglichkeiten ständig verbessert und erweitert wurden.

Inzidenz und Verlauf der akuten Virushepatitiden

Der Anteil der non A non B-Hepatitis unter allen akuten Virushepatitiden liegt mit 38,5 % gegenüber 21,5 % Hepatitits A-Infektionen ziemlich hoch. Müller gibt für den Hannoveraner Raum einen non A non B-Anteil von 19 % bis zum Jahre 1975 (72) bzw. von 23 % in den Jahren 1975 bis 1978 (71)

an. In einer anderen Untersuchung über sporadische non B-Hepatitiden fand Dienstag eine gleichmäßige Verteilung zwischen Hepatitis A und Hepatitis non A non B (24), während in Göteborg der non A non B-Anteil mit 16 % noch niedriger liegt (75).

Der hohe Anteil von 38,5 % kommt vor allem durch 11 Fälle von PTH non A non B zustande; bis auf einen Patienten waren alle Patienten mit Hepatitis non A non B in irgendeiner Weise parenteral exponiert.

Alters- und Geschlechtsverteilung scheinen abgesehen von den Hepatitis A-Infektionen, die fast ausschließlich bei Jugendlichen infolge fehlender Immunität auftreten, jeweils von der erfaßten Patientengruppe abzuhängen. So beschreibt Dienstag eine Häufung der non A non B-Hepatitis bei Frauen über 35 Jahren (24). Norkrans findet überhaupt keine Unterschiede (75), und in Tübingen ist ohne statistische Signifikanz die Anzahl der männlichen non A non B-Patienten doppelt so hoch wie die der weiblichen.

Bei genauer Betrachtung finden sich auch hier die für den Verlauf der Hepatitis non A non B im Vergleich zur Hepatitis B beschriebenen Phänomene (5, 29, 46):

a) Kürzere Inkubationszeit,

b) öfter anikterischer Verlauf,

c) im allgemeinen milderer Verlauf, niedrigere Bilirubin- und Transaminasengipfel,

d) gehäuft protrahierter, chronischer Verlauf.

5 Patienten mit akuter Hepatitis non A non B wiesen einen mehrgipfligen GPT-Verlauf auf. Auch Tabor fand bei Inokulationsversuchen mit Schimpansen biphasische GPT-Verläufe (98). Tateda beschrieb bei seinen PTH non A non B-Patienten 3 verschiedene GPT-Verlaufsmuster (99):

a) Den häufigsten monophasischen Typ mit der kürzesten Inkubationszeit und der schnellsten Heilung,

b) den biphasischen Typ mit 23 % protrahierten Verläufen,

c) den Plateautyp; in dieser Gruppe handelte es sich oft nur um Patienten unter Hepatitisverdacht.

Entweder werden diese Unterschiede durch verschiedene Hepatitisviren verursacht oder sie entsprechen Variationen im klinischen Verlauf. Am ehesten lassen sich die Tübinger Befunde mit verschiedenen Reaktionen der Patienten auf dasselbe Virus erklären, wofür auch der vermehrte protrahierte Verlauf bei den älteren PTH non A non B-Patienten spricht.

Wie verschieden Personen auf dasselbe infektiöse Material reagieren, zeigt eindrucksvoll eine Studie von Hoofnagle (46): Bei den freiwilligen Empfängern eines HB_sAg-haltigen Serums traten nämlich von der alleinigen Entwicklung von anti-HB_s bis zur fulminanten Hepatitis alle möglichen Krankheitsbilder auf.

POSTTRANSFUSIONSHEPATITIS

Aussagen über das Verhältnis der erfolgten zu den nicht erfolgten Meldungen an die Blutbank sind schwierig zu erstellen. Im Tübinger Klinikum konnten 3 von 12 (25 %) PTH-Fälle, die ohne Meldung stationär behandelt wurden, entdeckt werden. Wie viele Patienten aber zu Hause eine asymptomatische PTH durchgemacht haben, bleibt vollkommen unbekannt.

Einen Hinweis auf das Meldeverhalten bietet auch die Aufstellung über ikterische Krankheitsverläufe. Daran zeigt sich, daß von 1973 bis 1976 fast nur PTH-Patienten mit nachweisbarem HB_sAg und starkem Ikterus an die Blutbank gemeldet wurden. Nach wie vor sind anikterische Hepatitiden auch heute noch fast immer Zufallsbefunde der kardiologischen Nachsorge-Ambulanz. Legt man die Angabe von Seeff zugrunde, daß auf 1 ikterische wenigstens 4 anikterische Hepatitisverläufe fallen (92), so muß mit einer deutlich höheren PTH-Frequenz gerechnet werden.

Screening, Konservennachuntersuchung

Während die Einführung des RIA im HB_sAg-Screening in den USA von allen Seiten als hochwirksame Methode angesehen wird, sind die Erfolge des RIA in Europa noch umstritten (50). Alter, Barker, Gitnick und Prince gestehen zwar dem Verzicht auf kommerzielles Blut den größten Einfluß auf die PTH-Reduzierung - etwa 70 % (6)- zu, weisen aber auch auf eindeutige Erfolge des RIA bei der Verminderung der PTH B-Fälle hin. Das immer noch hohe PTH-Risiko ist nach ihrer Meinung auf das Fehlen eines Screeningtestes für non A non B-Viren zurückzuführen.

Mit den Verhältnissen in mittel- und nordeuropäischen Ländern lassen sich einige Punkte nicht vergleichen, da es sich hier zunächst generell um freiwillige Spender - wenn auch z.T. mit kleiner Aufwandsentschädigung - handelt (66), die in keiner Weise mit den bezahlten Spendern in den USA verglichen werden können, was Lebensweise und soziale Verhältnisse und damit Hepatitisdurchseuchung betrifft. Weiter weisen Fiedler, Frey-Wettstein und Reinicke darauf hin, daß durch die Einführung des RIA die sowieso schon sehr geringe Zahl der Posttransfusionshepatitiden in Europa (8, 47) nicht wesentlich gesenkt werden konnte. Nach Ansicht dieser Autoren sind ohnehin viele PTH-Fälle Hospitalhepatitiden, und es wird empfohlen, sich in erster Linie nicht um immer sensitivere und kostenintensivere Screeningmethoden, sondern um Verbesserungen in der Krankenhaushygiene zu bemühen (50).

Wie Iwarson berichtet, konnte in Göteborg von 1970 bis 1973 das PTH-Risiko von 0,43/1000 ohne Screening auf 0,12/1000 mit Screening unter Verwendung der CEP gesenkt werden (51). Er weist darauf hin, daß nur durch das Auffinden von Spendern während der Inkubationszeit oder von Carriern mit chronischer Hepatitis eine wesentliche PTH-Reduktion zu erwarten sei, während der Ausschluß von gesunden Carriern keinen erkennbaren PTH-Rückgang bewirke. In gleicher Weise berichtet auch Fiedler, daß von 500 gesunden durch das Screening entdecken Carriern lediglich einer in einen PTH-Fall verwickelt gewesen war (50).

In Tübingen scheint auf den ersten Blick die Einführung des RIA-Screenings im Jahre 1975 einen Rückgang der PTH B zur Folge gehabt zu haben. Dies muß aber mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine unvollständige PTH- Meldebereitschaft in diesem Jahr zurückgeführt werden, denn durch den RIA konnten nur sehr wenige HB_sAg-positive Spender zusätzlich erkannt werden, die in der Überwanderungselektrophorese nicht auffällig waren (s. Abb. 5). Dennoch zeigt sich eine langsame, aber stetige Abnahme der PTH B von 1973 bis 1979 von 12 auf 3 Fälle pro Jahr. Aufgrund der Zunahme von gemeldeten non A non B-Fällen sank die Gesamthepatitisrate jedoch nicht ab.

Aufgrund der Beobachtung, daß in einer bestimmten Krankheitsphase bei einer normal verlaufenden Hepatitis B-Infektion HB_sAg nicht mehr und anti-HB_s noch nicht, sondern lediglich anti-HB_c nachgewiesen werden kann (s. Abb. 2), vermutete Hoofnagle, daß Blutspender während dieser

"Screening-Lücke" unerkannt eine Hepatitis B übertragen können. Unterstützt wurde diese Hypothese durch die Beobachtung eines Zusammenhangs zwischen Virusreplikation und hohem anti-HB_c-Titer sowie eines erhöhten anti-HB_c-Titers bei chronischen Carriern (43). Bei 4 PTH B-Patienten konnte er die Verbindung mit einer Konserve mit anti-HB_c-positivem, aber HB_sAg- und anti-HB_sAg-negativem Befund feststellen (45). Katchaki und Lander beobachteten dies bei eigenen Untersuchungen (53, 59). Allerdings geht aus der Arbeit von Lander nicht hervor, ob die Konserven anti-HB_s enthielten.

Beide schließen sich daher Hoofnagles Vorschlag an, daß nach eingehender Überprüfung der erhobenen Befunde ein anti-HB_c-Screening eingeführt werden solle, mit dem die immer noch auftretenden PTH B-Fälle eventuell völlig eliminiert werden könnten. Auch Lehmann hält eine Routineuntersuchung auf anti-HB_c-positives Blut für wünschenswert, da er - allerdings bei nur sehr kleiner Fallzahl - im Rahmen einer Nachuntersuchung einen positiven Einfluß eines solchen Testes auf die PTH-Häufigkeit feststellen konnte (62).

Wie Hoofnagle selbst bereits schreibt, ist aber ein vollständiger Verzicht auf HB_sAG-Screening nicht möglich, da in der ersten Krankheitsphase noch kein anti-HB_c, dagegen aber HB_sAg nachzuweisen ist. Ein solches doppeltes Screening wäre aber zu aufwendig angesichts einer nur sehr geringen Anzahl von zusätzlich zu entdeckenden infektiösen Konserven (37) und bedürfte auch erst noch groß angelegter exakter Studien.

So konnte im Rahmen dieser Arbeit in Tübingen bei der Nachuntersuchung der an 21 PTH-Patienten ausgegebenen 221 Konserven kein Hinweis auf eine Hepatitis B-Infektion durch eine anti-HB_c-positive Konserve gefunden werden, obwohl 5 der 21 Patienten an einer PTH B erkrankten.

HB_sAg war erwartungsgemäß in keinem der Rückstellmuster nachweisbar, denn alle Konserven waren vor der Transfusion mit dem RIA bereits auf HB_sAg getestet worden. Zwei Erklärungsmöglichkeiten für die dennoch aufgetretenen PTH B-Fälle liegen auf der Hand:

Entweder war die Nachweismethode nicht empfindlich genug oder die Patienten infizierten sich auf eine andere Art, z.B. durch einen unerkannten infektiösen Carrier, der mit ihnen auf derselben Station lag.

Bei Kontamination mit HB_sAg-positivem Blut kommt es je nach Virusmenge zu mehr oder weniger manifester Infektion beim Empfänger (46). Erkenntnisse auf diesem Gebiet stammen entweder von Inokulationsversuchen an Freiwilligen oder entstanden im Rahmen von PTH-Studien , wenn retrospektiv mit einer empfindlicheren Nachweismethode eine HB_sAg-positive Konserve entdeckt werden konnte. Gocke berichtet von Reaktionen bei insgesamt 74 % der Empfänger von HB_sAg-positivem Blut - 50 % HB_sAgämie und 24 % anti-HB_s-Entwicklung - (36). Eine andere Studie erwähnt sogar eine 100 %ige Serumantwort (46). Barker untersuchte die Infektiosität von verschiedenen Verdünnungen eines Plasmapools (10). Dabei fand sich neben einer dosisabhängigen Hepatitiserkrankungsrate ein annähernd reziprokes Verhältnis zwischen Inkubationszeit und injizierter Virusmenge (9), was auf die erfolgte Replikation des infektiösen Materials in vivo hinweist.

Unter der Annahme, daß HB_sAg aufgrund von Komplexbildung mit anti-HB_s im Serum nicht nachzuweisen ist, könnte man theoretisch auch für einige anti-HB_s- positive Konserven Infektiosität postulieren.

In der Praxis wird von den meisten Autoren selbstverständlich kein erhöhtes Risiko antikörperhaltiger Konserven im Vergleich zu antikörperfreien Konserven angegeben (49). Seeff findet zwar eine erhöhte Gesamthepatitisrate (91), führt dies aber auf den hohen Anteil kommerziell gewonnenen Blutes in seiner Studie zurück. Auch Knodell erklärt ein leicht erhöhtes, allerdings PTH non B- Risiko mit der hohen Konservenzahl bei den betroffenen Patienten (55). Bei Massentransfusionen stellen auch Lehmann und Schlaak eine erhöhte Hepatitisinzidenz nach Transfusion von mehreren anti-HB_s-positiven Konserven fest (61).

Wie bereits erwähnt, sind aber die meisten Autoren von der Ungefährlichkeit solcher Konserven überzeugt (2, 6, 49). In einer Tübinger prospektiven Studie konnte bei keinem Patienten, der anti-HB_s-positives Blut erhalten hatte, serologisch oder klinisch eine Hepatitis diagnostiziert werden (96). In der vorliegenden Untersuchung hatte 1 PTH B-Patient zwar schwach anti-HB_s- positives Blut, dazuhin aber auch Gerinnungsfaktoren erhalten.

Generell wird anti-HB_s als Immunitätszeichen angesehen und kann damit als ungefährlich bezeichnet werden, was noch dadurch untermauert wird, daß hochgereinigtes anti-HB_s sogar als Postexpositionsprophylaxe verwendet wird.

8 PTH non A non B-Patienten hatten - wenn auch meist schwachtitrig - anti-HB_s- bzw. anti-HB_c-positive Konserven erhalten. In 2 dieser non A non B-Fälle waren insgesamt 4 anti-HB_c- und stark anti-HB_s-haltige Konserven transfundiert worden. Bei beiden Patienten handelte es sich um operative Eingriffe zur Behebung eines Mitral- bzw. Aortenklappenvitiums. Die Patienten erhielten zusätzlich zu den 9 bzw. 41 Blutkonserven Gerinnungsfaktoren. Beide entwickelten eine milde anikterisch verlaufende Hepatitis.

Aufschluß über einen etwaigen Carrierstatus der entsprechenden Spender könnte nur eine genaue klinische Untersuchung ergeben, im Zweifelsfall sogar unter Zuhilfenahme einer Leberbiospie.

Bei der Durchsicht der Spender aller 746 Konserven, die zwischen 1973 und 1979 in einen PTH-Fall involviert waren, fand man, daß 4 Spender zweimal in einen PTH non A non B- und 10 Spender zweimal in einen PTH B-Fall verwickelt waren. 11 Spender wurden jeweils im Zusammenhang mit einer B- und einer non A non B-Hepatitis gefunden.

Transfusionsindikation und zusätzliche Risikofaktoren

Prospektive Studien werden bevorzugt bei Herzchirurgiepatienten durchgeführt, da hier prä- und postoperative Überwachung ohnehin sehr aufwendig sind und besser geplant werden können als etwa bei Patienten in der Unfallchirurgie. Aus Studien, die alle Patientengruppen berücksichtigen, ist ferner bekannt, daß Herzoperationen ein sehr hohes PTH-Risiko darstellen (89).

Auch im Bereich der Tübinger Blutzentrale sind die Patienten mit Operationen am offenen Herzen mit einem Anteil von 32 % unter den Posttransfusionshepatitiden am häufigsten vertreten. Ursachen dafür dürften neben dem großen und oft auch langen operativen Eingriff die zahlreichen postoperativen Gefahren und Komplikationen sowie der überdurchschnittlich häufige Einsatz von Gerinnungsfaktoren sein. Schlaak fand ferner bei Patienten, die im Rahmen einer Operation an der HLM reichlich Transfusionen erhalten hatten, ein erhöhtes Infektionsrisiko aufgrund einer Abnahme der körpereigenen Abwehr (87). Er konnte dabei ein Absinken der Immunglobulinkonzentration während der Operation um 33 % sowie eine stark verminderte Transformierbarkeit der Lymphozyten nachweisen, beides Phänomene, die sich nach den ersten postoperativen Tagen zurückbildeten.

Auffallend ist der geringe Anteil von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen unter allen gemeldeten Posttransfusionshepatitiden; dabei hatte Blumberg seine Entdeckung ja gerade im Serum von Leukämiepatienten gemacht (14). Obwohl die Leukämiepatienten zu den "Hauptkunden" der Tübinger Blutzentrale gehören, sind von ihnen nur 5 Fälle einer PTH gemeldet worden, 4 davon in den Jahren 1973 und 1974. Dies ist um so mehr erstaunlich, da gerade bei diesen Patienten infolge der cytostatischen Therapie eine erhebliche Abwehrschwäche vorliegt. Vielleicht könnte man die auffallend niedere PTH-Häufigkeit unter diesen Patienten mit ihrer besonders sorgfältigen abgeschirmten Behandlung erklären oder aber damit, daß sie infolge ihrer immunsuppressiven Behandlung trotz etwaiger Infektion keine akuten Entzündungszeichen bzw. eine asymptomatische chronisch persistierende Hepatitis aufweisen.

Zusätzliche Infektionsrisiken

Da trotz empfindlichster Screeningmethoden immer noch PTH B-Fälle gemeldet werden, muß neben den Transfusionen auch noch an andere hepatitisauslösende Faktoren gedacht werden. Deshalb sollte an dieser Stelle noch einmal auf die Gefahr eines langen Krankenhausaufenthaltes für den Patienten hingewiesen werden. Als Beispiel mag folgende Beobachtung dienen:

Von 8 PTH non A non B-Patienten im Jahr 1977 wurden 7 unter Zuhilfenahme der HLM operiert. Die Operationen lagen dabei zeitlich relativ eng beieinander: Zweimal Anfang August, viermal Anfang Oktober und einmal Ende November. Diese Häufung läßt zwei Erklärungsmöglichkeiten zu. Entweder erfolgte aus irgendeinem Grund zum Jahreswechsel 1977/78 eine besonders vollständige Rückmeldung auftretender Posttransfusionshepatitiden oder aber, was wahrscheinlicher ist, muß die Infektionsquelle im engeren Umkreis der Klinik gesucht werden, sei es, daß auf der Station ein Patient als Überträger lag oder daß ein Mitglied des medizinischen Personals in diesem Zeitraum inapparent an einer Hepatitis non A non B erkrankt war.

In einem Krankenhaus läuft man jedenfalls ständig Gefahr, mit kleinsten infektiösen Blutmengen kontaminiert zu werden, worauf auch die große Hepatitishäufigkeit bei medizinischem Personal zurückzuführen ist. Daher ist für jede sinnvolle prospektive PTH-Studie auch eine serologische Untersuchung des Krankenhauspersonals zu fordern, um Infektionsquellen von dieser Seite erkennen zu können (96).

Operationen ohne Tranfusionen bedeuten in der Regel kleinere Wundflächen und kürzere Verweildauer, mit ein Grund dafür, weshalb die Hepatitisrate nach Operationen ohne Blutübertragung deutlich niedriger liegt als bei schweren Operationen, die eine Transfusion erfordern. Unter den Hepatitispatienten der Medizinischen Klinik im Jahr 1978 standen 16 akuten PTH-Fällen 3 postoperative non A non B-Hepatitiden gegenüber.

Das hohe Hepatitisrisiko von Gerinnungsfaktoren konnte auch bei den Tübinger Patienten nachgewiesen werden. So hatten 66 % aller PTH-Patienten, von denen diesbezügliche Angaben erhältlich waren, Faktoren erhalten, non A non B-Patienten sogar noch öfter (s. Tab. 27).

In einer Studie von Ohlmeier erkrankten 71 % derjenigen Patienten, die Gerinnungsfaktoren erhalten hatten (76). Auf eine hohe Infektiosität weist auch eine Beobachtung von Craske hin (20). Er fand, daß bei der zweiten Verabreichung einer bestimmten Faktor VIII-Marke nur noch 0,6 % der Patienten an einer Hepatitis erkrankten gegenüber 12,5 % bei der ersten Anwendung, ein deutlicher Hinweis auf eine erfolgte Immunisierung.

Bei Untersuchungen an Hämophilen beobachtete Craske, daß ältere Patienten oder Patienten mit ausgeprägtem Faktormangel, die also schon zahlreiche Substitutionen erhalten hatten, fast durchgehend immun waren, während bei Patienten mit geringem Faktormangel noch eine erhöhte Hepatitisgefahr bestand (21). Ähnliche Beobachtungen machte Papaevangelou bei Thalassämiepatienten in Griechenland (78). Auch Hoofnagle fand im Rahmen einer weltweiten Untersuchung von Hämophiliepatienten, daß die Hepatitisexposition eher mit dem Alter der Patienten oder dem Schweregrad des Faktormangels korreliert als mit der Herstellungsmethode oder Quelle der substituierten Präparate (41).

Typ der Transfusionshepatitis

In zahlreichen PTH-Studien konnte nie eine Hepatitis A diagnostiziert werden, obwohl sie jahrelang als die PTH mit kurzer Inkubationszeit angesehen wurde, allerdings noch zu Zeiten, in denen sich die Diagnostik nur auf klinische und epidemiologische Beobachtungen stützen konnte. So beschrieb Harden 1955 exakt einen Fall, in dem eine Krankenschwester 11 Tage nach Blutspende an akuter Hepatitis erkrankte. Nach einer Inkubationszeit von 14 Tagen zeigten sich auch bei der Blutempfängerin erste Hepatitissymptome. Aufgrund der kurzen Inkubationszeit hielt er die Erkrankung für

eine "infektiöse Hepatitis" (39). Eine genaue Erklärung des Falles ist nicht mehr möglich, auch wenn es sich aus heutiger Sicht wahrscheinlich nicht um eine PTH A gehandelt haben dürfte.

Auch wenn die Möglichkeit besteht, daß sich ein Blutspender beim Spendetermin gerade in der Inkubationszeit befindet, so zeigen doch zahlreiche Untersuchungen, daß eine PTH A nur theoretisch auftreten kann (1, 3, 25, 54, 63). Folgende epidemiologische Überlegungen stützen diese Feststellung (31, 32):

a) Die Inkubationszeit der Hepatitis A liegt im Durchschnitt unter der der PTH mit kurzer Inkubationszeit.

b) Es handelt sich nur um ein kurzes Virämiestadium, und die Wahrscheinlichkeit, das Blut eines Spenders gerade am Ende der Inkubationszeit zu gewinnen, ist sehr gering.

c) Ein Carrierstatus ist nicht bekannt.

d) In der Umgebung von Spender und Empfänger müßten Kontaktinfektionen auftreten.

e) Da die meisten, besonders ältere Patienten bereits eine Immunität besitzen, müßte bei jüngeren Patienten gehäuft eine PTH auftreten.

f) Die Letalität der Hepatitis A liegt deutlich unter der der PTH mit kurzer Inkubationszeit.

g) Die prophylaktische Wirkung von Immunglobulin ist bei der PTH im Gegensatz zur Hepatitis A umstritten.

Zwischen 1973 und 1979 wurde eine Cytomegalie-Infektion als PTH an die Blutbank gemeldet. Ob weitere derartige Fälle vorlagen, läßt sich im nachhinein schlecht beurteilen, da die KBR auf CMV-Antikörper nur bei einigen wenigen Patienten durchgeführt wurde.

In zahlreichen amerikanischen prospektiven Studien zeigt sich aber - bei weit verbreiteter Immunität unter der Bevölkerung - kein Unterschied im CMV-Ak-Titerverlauf zwischen Patienten, die eine Transfusion erhalten hatten und solchen, die nicht mit Blut behandelt worden waren (5, 31, 82, 83). Lediglich in einer Studie von Knodell trat bei drei multitransfundierten PTH-Patienten ein signifikanter Titeranstieg auf, während dies in der Kontrollgruppe nicht zu beobachten war (54).

Auch gegen das Epstein-Barr-Virus findet man unter der Bevölkerung eine weitgehende Immunität. Ein Zusammenhang mit einer PTH konnte in keiner Studie hergestellt werden (5, 31, 54, 55, 83), obwohl bei parenteraler Exposition die lokalen Abwehrstationen des üblichen oralen Infektionsweges umgangen werden.

PTH B-Fälle wurden in den letzten Jahren immer weniger gemeldet. In gleichem Maße stieg aber die Zahl der gemeldeten PTH non A non B, so daß die gesamten PTH-Fälle eher zunahmen und die PTH non A non B heute wie in den USA den Hauptanteil der Posttransfusionshepatitiden stellt. Die Verzögerung dieser Entwicklung im Vergleich zu den USA mag daran liegen, daß die Hepatitis non A non B in Europa erst in den letzten Jahren auftrat oder aber einfach an der fehlenden Rückmeldung an die Blutbank vor 1977, nachdem die Problematik erst durch das Studium der amerikanischen Literatur erkannt wurde.

Ungeklärt bleibt die "Vergangenheit" der non A non B-Hepatitis, da sich ihr das wissenschaftliche Interesse erst ab Mitte der 70er Jahre zuwandte (5, 31, 83). Hoofnagle konnte allerdings bei der serologischen Nachuntersuchung einer Studie von 1954 die Existenz eines non A non B-Virus bereits für die 50er Jahre nachweisen. In der damaligen Studie war durch Übertragung von Serum in PTH-Fälle verwickelter Blutspender auf Freiwillige ein Carrierstatus nachgewiesen worden (73, 74). Auch Seeff schloß auf eine Existenz der non A non B-Hepatitis in den 40er und 50er Jahren, als er im Rahmen einer Doppelblindstudie unter Verwendung von Immunglobulin aus dem Jahre 1944 eine Reduktion der ikterisch verlaufenden PTH non A non B beobachten konnte (91).

Auf dem heutigen Stand der Hepatitisforschung werden zahlreiche Versuche zur Identifizierung von non A non B-Antigenen bzw. -Antikörpern unternommen. So fand Shirachi bei der Untersuchung des Serums von Patienten aus der PTH-Studie von Tateda (99) Ag/Ak-Präzipitationslinien, wenn er Serum aus der akuten Krankheitsphase gegen Serum aus der Rekonvaleszentenzeit in der Immundiffusion auftrug (93). Bei den PTH-Fällen mit längerer Inkubationszeit konnte er das "C-Antigen" immer nachweisen, einen "C-Antikörper" jedoch nur bei 30 % der Patienten. Bei den PTH-Fällen mit kürzerer Inkubationszeit konnte nur zu 40 % "C-Antigen" und nie "C-Antikörper" gefunden werden. Bei Kontrolluntersuchungen mit Serum von alkoholisch

Leberkranken war weder dieses Antigen noch der dazugehörende Antikörper vorhanden. Andererseits fand sich das "C-Antigen" bei zwei Patienten bereits vor der Transfusion im Serum und ebenso bei Patienten, die kein Blut erhalten hatten. Sollte es sich bei dem untersuchten Antigen tatsächlich um den Erreger der non A non B-Hepatitis handeln, dann ließe diese Beobachtung den Schluß auf einen Carrierstatus zu.

Schlußbetrachtung

Solange noch kein geeignetes Verfahren zur Erkennung von non A non B-Virusträgern existiert, muß man sich weiterhin - zusätzlich zu einer strengen Stellung der Transfusionsindikation - auf die GPT-Untersuchung einer jeden Konserve verlassen, will man das Hepatitisrisiko in Grenzen halten. Die Aussagekraft der Transaminasen ist nicht unumstritten, doch sind Doppelblindversuche unter Verwendung von Blut mit erhöhten Transaminasen aus ethischen Gründen nicht vertretbar.

Besonderes Augenmerk sollte auf involvierte Spender gerichtet werden. Schon Beeson forderte 1943 eine genaue Protokollierung aller Transfusionen, um verdächtige Spender ausfindig machen zu können sowie eine kleine Probe von jeder Konserve, um solches Blut im Hepatitisfall nachtesten zu können (11).

Bevor die beteiligten Spender jedoch von weiterer Blutspendetätigkeit ausgeschlossen werden, sollten in jedem Fall genaue Untersuchungen vorgenommen werden, denn nicht alle PTH-Fälle sind auf eine Transfusion zurückzuführen, worauf schon mehrfach hingewiesen wurde. Es ist daher unbedingt größte Vorsicht vor einem übereiligen Spenderausschluß geboten, da man sonst Gefahr läuft, gerade für selten vorkommende Blutgruppen, bei denen gezwungenermaßen immer wieder dieselben Personen gemeinsam für einen Patienten spenden, viele "unschuldige" Spender zu verlieren.

Erstes Ziel der nächsten Jahre muß eine weitere intensive Suche nach einem spezifischen und wirtschaftlichen Nachweistest für non A non B-Virusträger sein. Dann könnte man zur Überwachung aller Blutkonserven ein polyvalentes B-C- eventuell auch noch D-Screening einsetzen, um damit die Gefahr einer Hepatitisübertragung noch weiter eindämmen zu können.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung aller akuten Virushepatitiden in der Medizinischen Universitätsklinik 1978 wurde die Inzidenz der einzelnen Virushepatitisformen bestimmt sowie die Ätiologie und der klinische Verlauf untersucht. Dabei wurde der Anteil der Patienten ermittelt, die innerhalb der letzten 6 Monate vor Erkrankungsbeginn eine Bluttransfusion erhalten hatten. Dies war bei 16 Patienten (24,2 %) der Fall, davon erkrankten 5 an einer Hepatitis B und 11 an einer Hepatitis non A non B. Unter allen non A non B-Hepatitiden betrug der Anteil der Posttransfusionshepatitis (PTH) 44 %. Auch die restlichen 56 % ließen sich vorwiegend auf parenterale Exposition - insbesondere Drogenkonsum - zurückführen.

Bei der Analyse aller in den Jahren 1973 bis 1979 an die Blutbank gemeldeten PTH-Fälle fand sich bei etwa gleichbleibender Gesamtinzidenz eine Verschiebung von der PTH B zur PTH non A non B, so daß diese Form der Virushepatitis heute wie in den USA den Hauptanteil aller Posttransfusionshepatitiden stellt. Nachuntersuchungen der involvierten Blutkonserven auf Hepatitis B-Parameter ergaben keinen Hinweis auf eine durch sie erfolgte Übertragung einer Hepatitis B; lediglich non A non B-Patienten hatten stark anti-HB_s- und anti-HB_c-positives Blut erhalten, so daß für eine weitere Senkung der PTH B-Rate eine Eliminierung antikörperhaltiger Konserven nicht erforderlich ist. Dagegen konnte die hohe Gefährdung der Patienten durch Gerinnungsfaktoren nachgewiesen werden; diese ist in besonders hohem Maße gegeben, wenn die verabreichten Gerinnungsfaktoren aus einem Plasmapool gewonnen werden, der von zahlreichen Spendern stammt (large pool). Bei unumgänglicher Indikation sollten zur Verminderung des Risikos Präparationen verabreicht werden, die von nur wenigen entsprechend untersuchten Einzelspendern stammen (small pool).

Literaturverzeichnis

1) AACH, R.D.; SHIELDS, H.H.; LANDER, J.J.; PERRILLO, R.P.; ZUCKERMAN, G.R.:

Post-transfusion hepatitis leading to chronic hepatitis.

Gastroenterology 75, 732 - 741, 1978

2) AACH, R.D.; ALTER, H.J.; HOLLINGER, F.B.; HOLLAND, P.V.; LANDER, J.J.; MELNICK, J.L.; WEILER, J.M.:

Risk of transfusing blood containing antibody to hepatitis-B surface antigen.

Lancet 1974 II, 190 - 193

3) ALTER, H.J.; HOLLAND, P.V.; PURCELL, R.H.:

The emerging pattern of posttransfusion hepatitis.

Am. J. Med. Sci. 270, 329 - 334, 1975

4) ALTER, H.J.; HOLLAND, P.V.; PURCELL, R.H.; POPPER, H.:

Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis.

Lancet 1978 I, 459 - 463

5) ALTER, H.J., HOLLAND, P.V.; MORROW, A.G.; PURCELL, R.H.; FEINSTONE, S.M.; MORITSUGU, Y.:

Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis.

Lancet 1975 II, 838 - 841

6) ALTER, H.J.; HOLLAND, P.V.; PURCELL, R.H.; LANDER, J.J.; FEINSTONE, S.M.; MORROW, A.G.; SCHMIDT, P.J.:

Posttransfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis-B antigen-positive donors.

Ann. Int. Med. 77, 691 -699, 1972

7) ALTER, H.J.; TABOR, E.; MERYMAN, H.T.; HOOFNAGLE, J.H.; KAHN, R.A.; HOLLAND, P.V.; GERETY, R.J.; BARKER, L.F.:

Transmission of hepatitis B virus infection by transfusion of frozen-deglycerolized red blood cells.

New Engl. J. Med. 298, 637 - 672, 1978

8) ARNDT-HANSER, A.; FIEDLER, H.; MAASS, G.; FREY-WETTSTEIN, M.; OVERBY, L.R.; REINICKE, V.; ROSSI, V.; VERMYLEN, C.:

Blood-transfusion and hepatitis.

Lancet 1976 I, 492

9) BARKER, L. F.; MURRAY, R.:

Relationship of virus dose to incubation time of clinical hepatitis and time of appearance of hepatitis-associated antigen.

Am. J. Med. Sci. 263, 27 - 33, 1972

10) BARKER, L.F.; SHULMAN, N.R.; MURRAY, R.; HIRSCHMAN, R.J.; RATNER, F.; DIEFENBACH, W.C.L.; GELLER, H.M.:

Transmission of serum hepatitis.

JAMA 211, 1509 - 1512, 1970

11) BEESON, P.B.:

Jaundice occurring one to four months after transfusion of blood or plasma.

JAMA 121, 1332 - 1334, 1943

12) BIOTEST-BROSCHÜRE:

Die Kaltsterilisation (1979)

13) BLUMBERG, B.S.:

Polymorphisms of the serum proteins and the development of iso-precipitins in transfused patients.

Bull. N.Y. Acad. Med. 40, 377 - 386, 1964

14) BLUMBERG, B.S.; ALTER, H.J.; VISNICH, S.:

A "new" antigen in leukemia sera.

JAMA 191, 101 - 106, 1965

15) BLUMBERG, B.S.; SUTNICK, A.I.; LONDON, W.T.:

Hepatitis and leukemia: Their relation to Australia antigen.

Bull. N.Y. Acad. Med. 44, 1566 - 1585, 1968

16) CAPPS, R.B.; SBOROV, V.; SCHEIFFLEY, C.S.:

A syringe-transmitted epidemic of infectious hepatitis.

JAMA 136, 819 - 824, 1948

17) CHAPLIN, H.Jr.:

Frozen blood (editorial).

New Engl. J. Med. 298, 679 - 681, 1978

18) COREY, L.; STAMM, W.E.; FEORINO, P.M.; BRYAN, J.A.; WESELEY, S.; GREGG, M.B.; SOLANGI, K.:

HB_s Ag-negative hepatitis in a hemodialysis unit. Relation to Epstein-Barr virus.

New Engl. J. Med. 293, 1273 - 1278, 1975

19) COUROUCE-PAUTY, A.M.; DELONS, S.; SOULIER, J.P.:

Attempt to prevent hepatitis by using specific anti-HB_s immunoglobulin.

Am. J. Med. Sci. 270, 375 - 383, 1975

20) CRASKE, J; SPOONER, R.J.; VANDERVELDE, E.M.:

Evidence for existence of at least two types of factor - VIII - associated non-B transfusion hepatitis.

Lancet 1978 II, 1051 - 1052

21) CRASKE, J.; DILLING, N; STERN, D.:

An outbreak of hepatitis associated with intravenous injection of factor - VIII concentrate.

Lancet 1975 II, 221 - 223

22) DEINHARDT, F.:

Virologie der menschlichen Hepatitis.

Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 82, 30 - 43, 1976

23) DEINHARDT, F.:

Hepatitis B: neue Aspekte, praktische Konsequenzen; Virologie und Epidemiologie.

Schweiz. med. Wschr. 107, 505 - 510, 1977

24) DIENSTAG, J.L.; ALAAMA, A.; MOSLEY, J.W.; REDEKER, A.G.; PURCELL, R.H.:

Etiology of sporadic hepatitis B surface antigen-negative hepatitis.

Ann. Int. Med. 87, 1 - 6, 1977

25) DIENSTAG, J.L.; PURCELL, R.H.; ALTER, H.J.; FEINSTONE, S.M.; WONG, D.C.; HOLLAND, P.V.:

Non-A, non-B post-transfusion hepatitis.

Lancet 1977 I, 560 - 562

26) EDITORIAL:

The safety of pooled human plasma.

JAMA 121, 946, 1943

27) EDITORIAL:

Non-A, non-B?

Lancet 1975 II, 64 - 65

28) FEINSTONE, S.M.; PURCELL, R.H.:

Non-A, non-B hepatitis.

Ann. Rev. Med. 29, 359 - 366, 1978

29) FEINSTONE, S.M.; PURCELL R.H.:

Non-A, non-B hepatitis (editorial).

JAMA 240, 1384 - 1385, 1978

30) FEINSTONE, S.M.; KAPIKAN, A.Z.; PURCELL, R.H.:

Hepatitis A: Detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness.

Science 182, 1026 - 1028, 1973

31) FEINSTONE, S.M.; KAPIKAN, A.Z.; PURCELL, R.H.; ALTER, H.J.; HOLLAND, P.V.:

Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B.

New Engl. J. Med. 292, 767 - 770, 1975

32) FROESNER, G.:

Spielt neben der Hepatitis B eine "Hepatitis C" eine wesentliche Rolle im Transfusionswesen?

Internist 17, 256 - 257, 1976

33) FROESNER, G.G.:

Nachweis von Hepatitis A-Antigen und -Antikörper zur Diagnose der Hepatitis A-Infektion.

MMW 119, 825 - 828, 1977

34) FROESNER, G.G.; BRODERSEN, M.; PAPAEVANGELOU, G.; SUGG, U.; HAAS, H.; MUSHAHWAR, I.K.; LING, C.M.; OVERBY, L.R.; DEINHARDT, F.:

Detection of HB_eAg and anti-HB_e in acute hepatitis B by a sensitive radioimmunoassay.

J. Med. Virol. 3, 67 - 76, 1978

35) GANZONI, A.M.; STAMPE, D; KOERNER, K.; SEIFERT, H., ROMBERG, D.; HAUSSMANN, H.G.:

Das buffycoat-freie Erythrocytenkonzentrat: Eckpfeiler eines Blutkomponentenprogramms.

Dtsch. med. Wschr. 103, 1526 - 1531, 1978

36) GOCKE, D.J.; GREENBERG, H.B.; KAVEY, N.B.:

Correlation of Australia antigen with posttransfusion hepatitis.

JAMA 212, 877 - 879, 1970

37) GRADY, G.F.:

Transfusions and hepatitis: update in '78 (editorial).

New Engl. J. Med. 298, 1413 - 1415, 1978

38) GRADY, G.F.; BENNETT, A.J.E.:

Risk of posttransfusion hepatitis in the United States. A prospective cooperative study.

JAMA 220, 692 - 701, 1972

39) HARDEN, A.G., BARONDESS, J.A.; PARKER, B.:

Transmission of infectious hepatitis by transfusion of whole blood.

New Engl. J. Med. 253, 923 - 925, 1955

40) HENI, N.; HEISSMEYER, H.; SCHMITZ, H.:

Klinik und Diagnostik der Zytomegalie-Hepatitis.

Dtsch. med. Wschr. 101, 1610 - 1612, 1976

41) HOOFNAGLE, J.H.; ARONSON, D.; ROBERTS, H.:

Serologic evidence for hepatitis B virus infection in patients with hemophilia B; a multicenter study.

Thromb. Diathes. Haemorrh. 33, 606 - 609, 1975

42) HOOFNAGLE, J.H.; GERETY, R.J.; BARKER, L.F.:

Antibody to hepatitis B core antigen.

Am. J. Med. Sci. 270, 179 - 187, 1975

43) HOOFNAGLE, J.H.; GERETY, R.J.; NI, L.Y. et al.:

Antibody to hepatitis B core antigen: a sensitive indicator of hepatitis B virus replication.

New Engl. J. Med. 290, 1336 - 1340, 1974

44) HOOFNAGLE, J.H.; GERETY, R.J.; THIEL, J.; BARKER, L.F.:

The prevalence of hepatitis B surface antigen in commercially prepared plasma products.

J. Lab. Clin. Med. 88, 102 - 113, 1976

45) HOOFNAGLE, J.H.; SEEFF, L.B.; BALES, Z.B.; ZIMMERMAN, H.J.:

Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen.

New Engl. J. Med. 298, 1379 - 1383, 1978

46) HOOFNAGLE, J.H.; GERETY R.J.; TABOR, E.; FEINSTONE, S.M.; BARKER, L.F.; PURCELL, R.H.:

Transmission of non-A, non-B hepatitis.

Ann. Int. Med. 87, 14 - 20, 1977

47) HOPPLER, R.; FREY-WETTSTEIN, M.:

Posttransfusions-Hepatitis 1973 und 1974 im Raume Zürich.

Schweiz. med. Wschr. 107, 79 - 84, 1977

48) HRUBY, M.A.; SCHAUF, V.:

Transfusion-related short-incubation hepatitis in hemophilic patients.

JAMA 240, 1355 - 1357, 1978

49) INTERNATIONAL FORUM:

Does blood with antibodies against hepatitis B carry an increased risk to transmit hepatitis?

Vox Sang. 28, 460 - 467, 1975

50) INTERNATIONAL FORUM:

How frequent is posttransfusion hepatitis after the introduction of 3rd generation donor screening for hepatitis B? What is its probable nature?

Vox Sang. 32, 346 - 363, 1977

51) IWARSON, S.; HERMODSSON, S.; LINDHOLM, A.; MAGNIUS, L.:

Hepatitis B antigen and prevention of post-transfusion hepatitis B.

Vox Sang. 28, 278 - 284, 1975

52) JOHN, T.J.; NINAN, G.T.; RAJAGOPALAN, M.S.; JOHN, F.; FLEWETT, T.H.; FRANCIS, D.P.; ZUCKERMAN, A.J.:

Epidemic hepatitis B caused by commercial human immunoglobulin.

Lancet 1979 I, 1074

53) KATCHAKI, J.N.; BROUWER, R.; SIEM, T.H.:

Anti-HB_c and blood infectivity.

New Engl. J. Med. 298, 1421 - 1422, 1978

54) KNODELL, R.G.; CONRAD, M.E.; DIENSTAG, J.L.; BELL, C.J.:

Etiological spectrum of post-transfusion hepatitis.

Gastroenterology 69, 1278 - 1285, 1975

55) KNODELL, R.G.; CONRAD, M.E.; GINSBERG, A.L.; BELL, C.J.:

Efficacy of prophylactic gamma-globulin in preventing non A, non B post-transfusion hepatitis.

Lancet 1976 I, 557 - 561

56) KORETZ, R.L.; SUFFIN, S.C.; GITNICK, G.L.:

Post-transfusion chronic liver disease.

Gastroenterology 71, 797 - 803, 1976

57) KRUGMAN, S.; HOOFNAGLE, J.H.; GERETY, R.J.; KAPLAN, P.M.; GERIN, J.L.:

Viral hepatitis, type B. DNA-polymerase activity and antibody to hepatitis B core antigen.

New Engl. J. Med. 290, 1331 - 1335, 1974

58) KUHNS, W.J.; PRINCE, A.M.; BROTMAN, B.; HAZZI, C.; GRADY, G.F.:

A clinical and laboratory evaluation of immune serum globulin from donors with a history of hepatitis: attempted prevention of post-transfusion hepatitis.

Am. J. Med. Sci. 272, 255 - 261, 1976

59) LANDER, J.J.; GITNICK, G.L.; GELB, L.H.; AACH, R.D.:

Anticore antibody screening of transfused blood.

Vox Sang. 34, 77 - 80, 1978

60) LANGE, W.; KOEHLER, H.; APODACA, J.:

Der Nachweis von Hepatisis-B-(Surface-)Antigen. Ein Vergleich verschiedener serologischer Verfahren.

Dtsch. med. Wschr. 100, 508 - 512, 1975

61) LEHMANN, H.; SCHLAAK, M.:

Ergebnisse einer fünfjährigen prospektiven Studie zur Hepatitis nach Massentransfusionen.

Verh. dt. Ges. inn. Med. 82, 397 - 399, 1976

62) LEHMANN, H.; GERLICH, W.; SCHLAAK, M.:

Klinische Bedeutung des Anti-HB-Nachweises für die posttransfusionelle Hepatitis.

Verh. dt. Ges. inn. Med. 83, 578 - 581, 1977

63) LEHMANN, H.; SCHLAAK, M.; FROESNER, G.; HAAS, M.:

Hepatitis A-Antikörper und ihre Bedeutung für die posttransfusionelle Hepatitis.

Verh. dt.Ges. inn. Med. 84, 945 - 948, 1978

64) MAGNIUS, L.O.; ESPMARK, J.A.:

New specificities in Australia antigen positive sera distinct from the Le Bouvier determinants.

J. immunol. 109, 1017 - 1021, 1972

65) MEMORANDUM, PREPARED BY MEDICAL OFFICERS OF THE MINISTRY OF HEALTH:

Homologous serum jaundice.

Lancet 1943 I, 83 - 88

66) MEYER ZUM BUESCHENFELDE, K.H.:

Diskussionsbemerkung und Schlußwort zur Arbeit von K.H. Meyer zum Buschenfelde und J.P. Bolte: Hepatitisrisiko durch Blut und Blutprodukte und Möglichkeiten einer Hepatitisprophylaxe.

Internist 16, 444 - 445, 1975

67) MEYER ZUM BUESCHENFELDE, K.H.; BOLTE, J.P.:

Hepatitis-Risiko durch Blut und Blutprodukte und Möglichkeiten einer Hepatitis-Prophylaxe.

Internist 15, 471 - 478, 1974

68) MORITSUGU, Y.; TANAKA, T.; SHIKATA, T.:

A preliminary serologic study of hepatitis A virus infection in Japan.

Jap. J. Med. Sci. Biol. 31, 325 - 338, 1978

69) MOSLEY, J.W.:

Hepatitis types B and non-B. Epidemiologic background.

JAMA 233, 967 - 969, 1975

70) MOSLEY, J.W.; REDEKER, A.G.; FEINSTONE, S.M.; PURCELL, R.H.:

Multiple hepatitis viruses in multiple attacks of acute viral hepatitis.

New Engl. J. Med. 296, 75 - 78, 1977

71) MUELLER, R.; WILLERS, H.; KNOCKE, K.W.; SIPOS, S.; HOEPKEN, W.:

Epidemiologie und Prognose der Hepatitis Non A, Non B.

Dtsch. med. Wschr. 104, 1471 - 1474, 1979

72) MUELLER, R.; WILLERS, H.; FROESNER, G.; GERLICH, W.; KNOCKE, K.W.; SIPOS, S.; DEICHER, H.; HOEPKEN, W.:

The seroepidemiological pattern of acute viral hepatitis. An epidemiological study on viral hepatitis in the Hannover region.

Infection 6, 65 - 70, 1978

73) MURRAY, R.; DIEFENBACH, W.C.L.; RATNER, F.; LEONE, N.C.; OLIPHANT, J.W.:

Carriers of hepatitis virus in the blood and viral hepatitis in whole blood recipients. 2. confirmation of carrier state by transmission experiments in volunteers.

JAMA 154, 1072 - 1074, 1954

74) NEEFE, J.R.; NORRIS, R.F.; REINHOLD, J.G.; MITCHELL, C.B.; HOWELL, D.S.:

Carriers of hepatitis virus in the blood and viral hepatitis in whole blood recipients. 1. Studies on donors suspected as carriers of hepatitis virus and as sources of post-transfusion viral hepatitis.

JAMA 154, 1066 - 1071, 1954

75) NORKRANS, G.; FROESNER, G.; HERMODSSON, S.; NENONEN, N.; IWARSON, S.:

The epidemiological pattern of hepatitis A, B and non-A, non-B in Sweden.

Scand. J. Gastroenterology 13, 873 - 877, 1978

76) OHLMEIER, H.; DAHMEN, E.; HOPPE, I.:

Hepatitisrisiko von humanen Gerinnungspräparaten aus gepoolten Plasmen. Ergebnisse einer Prospektivstudie.

Dtsch. med. Wschr. 103, 1700 - 1703, 1978

77) PANDEL, E.; LEHMANN, H.; Schlaak, M.:

Die posttransfusionelle Hepatitis als Komplikation nach Operationen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschinen im Kindesalter.

Z. Kardiol. 65, 37 - 41, 1976

78) PAPAEVANGELOU, G.; FROESNER, G.; ECONOMIDOU, J.; PARCHA, S.; ROUMELIOTOU, A.:

Prevalence of hepatitis A und B infections in multiply transfused thalassaemic patients.

Brit. Med. J. 1978 I, 689 - 691

79) PRINCE, A.M.:

An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis.

Proc. nat. Acad. Sci. 60, 814 - 821, 1968

80) PRINCE, A.M.:

Relation of Australia- and SH-antigen.

Lancet 1968 II, 462 - 463

81) PRINCE, A.M.:

Can the blood-transmitted hepatitis problem be solved?

Ann. N. Y. Acad. Sci. 240, 191 - 200, 1975

82) PRINCE, A.M.; SZMUNESS, W.; MILLIAN S.J.; DAVID, D.S.:

A serologic study of cytomegalievirus infections associated with blood transfusions.

New Engl. J. Med. 284, 1125 - 1131, 1975

83) PRINCE, A.M.; BROTMAN, B.; GRADY, G.F.; KUHNS, W.J.; HAZZI, C.; LEVINE, R.W.; MILLIAN, S.J.:

Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B virus.

Lancet 1974 II, 241 - 246

84) RAPPAPORT, E.M.:

Hepatitis following blood or plasma transfusions.

JAMA 128, 932 - 939, 1945

85) RICHTLINIEN ZUR BLUTGRUPPENBESTIMMUNG UND BLUTTRANSFUSION

Dtsch. Ärztebl. 76, 277 - 293, 1979

86) SAMPLINER, R.E.; OMATA, M.:

Anti-HB_e and tissue B viral antigens (letters).

Gastroenterology 76, 1084 - 1085, 1979

87) SCHLAAK, M.; LEHMANN, H.; ZABEL, P.:

Partielle Immundefizienz und erhöhtes Hepatitisrisiko bei Massentransfusion und extrakorporaler Zirkulation.

Verh. dt. Ges. inn. Med. 81, 1374 - 1376, 1975

88) SCHNEIDER, W.; SUGG, U.:

Hepatitisrisiko von Plasmaproteinpräparaten.

Dtsch. Ärztebl. (im Druck)

89) SCHRICKER, K.T.; EHLER, R.:

Das Problem der Transfusionshepatitis bei den verschiedenen Operationen (I) + (II).

Med. Welt 22, 999 - 1003, 1080 - 1083, 1971

90) SCHROEDER, D.D.; MOZEN, M.M.:

Australia Antigen: Distribution during Cohn ethanol fractionation of human plasma.

Science 168, 1462 - 1464, 1970

91) SEEFF, L.B.; ZIMMERMAN, H.J.; WRIGHT, E.C.; FINKELSTEIN, J.D. et al.:

A randomized, double blind controlled trial of the efficacy of immune serum globulin for the prevention of post-transfusion hepatitis.

Gastroenterology 72, 111 - 121, 1977

92) SEEFF, L.B.; ZIMMERMAN, H.J.; WRIGHT, E.C.; McCOLLUM, R.W.:

VA cooperative study of post-transfusion hepatitis, 1969 - 1974: incidence and characteristics of hepatitis and responsible risk factors.

Am. J. Med. Sci. 270, 355 - 362, 1975

93) SHIRACHI, R.; TATEDA, A.; SHIRAISHI, H.; KIKUCHI, K.; ISHIDA, N.:

Hepatitis "C" antigen in non-A, non-B post-transfusion hepatitis.

Lancet 1978 II, 853 - 856

94) SPERO, J.A.; LEWIS, J.H.; VAN THIEL, D.H.; HASIBA, U.; RABIN, B.S.:

Asymptomatic structural liver disease in hemophilia.

New Engl. J. Med. 298, 1373 - 1378, 1978

95) SUGG, U.:

Unveröffentlichte Ergebnisse.

96) SUGG, U.; FROESNER, G.; SCHNEIDER, W.; STUNKAT, R.:

Hepatitishäufigkeit nach Transfusion von HB_sAg-negativem und Anti-HB_s-positivem Blut.

Klin. Wschr. 54, 1133 - 1136, 1976

97) TABOR, E.; APRIL, M.; SEEFF, L.B.; GERETY, R.J.:

Acute non-A, non-B hepatitis. Prolonged presence of the infectious agent in blood.

Gastroenterology 76, 680 - 684, 1979

98) TABOR, E.; DRUCKER, J.A.; HOOFNAGLE, J.H.; APRIL, M.; GERETY, R.J.; SEEFF, L.B.; JACKSON, D.R.; BARKER, L.F.; PINEDA-TAMONDONG, G.:

Transmission of non-A, non-B hepatitis from man to chimpanzee.

Lancet 1978 I, 463 - 466

99) TATEDA, A.; KIKUCHI, K.; NUMAZAKI, Y.; SHIRACHI, R.; ISHIDA, N.:

Non B-hepatitis in Japanese recipients of blood transfusions: Clinical and serologic studies after the introduction of laboratory screening of donor blood for hepatitis B surface antigen.

J. infect. Dis. 139, 511 - 518, 1979

100) THOMSEN, R.; GERLICH, W.; STAMM, B.:

Hepatitis B: Erreger und Infektionsverlauf unter Berücksichtigung vorläufiger Ergebnisse einer Gemeinschaftsstudie.

Bundesgesundhbl. 21, 337 - 344, 1978

101) TREPO, C.; HANTZ, O.; JACQUIER, M.F.; NEMOZ, G.; CAPPEL, R.; TREPO, D.:

Different fates of hepatitis B virus markers during plasma fractionation. A clue to the infectivity of blood derivatives.

Vox Sang. 35, 143 - 148, 1978

102) TSIQUAYE, K.N.; ZUCKERMAN, A.J.:

New human hepatitis virus.

Lancet 1979 I, 1135 - 1136

103) WEISE, W.; KIERSKI, W.S.:

Risiken von Bluttransfusionen. Die Aufklärungspflicht des Arztes.

Dtsch. med. Wschr. 103, 1681 - 1682, 1978

104) WYKE, R.J.;TSIQUAYE, K.N.; THORNTON, A.; WHITE, Y.; PORTMANN B.; DAS, P.K.; ZUCKERMAN, A.J.; WILLIAMS, R.:

Transmission of non-A non-B hepatitis to chimpanzees by factor-IX concentrates after fatal complications in patients with chronic liver disease.

Lancet 1979 I, 520 - 524

105) ZUCKERMAN, A.J.:

Infectivity marker for hepatitis.

Nature 263, 374 - 376, 1976

106) ZUCKERMAN, A.J.:

The three types of human viral hepatitis.

Bull. WHO 56, 1 - 20, 1978

107) ZUCKERMAN, A.J.:

Hepatitis A: a giant leap forward.

Nature 279, 579, 1979

Herrn Prof. Dr. W. Schneider danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas sowie die stets gewährte Unterstützung im Rahmen dieser Dissertation.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. W. Dölle für die Erlaubnis zur freien Einsicht in die Krankenblätter der Medizinischen Universitätsklinik.

Besonders danken möchte ich Herrn Dr. U. Sugg für seine Betreuung und Unterstützung bei Gewinnung und Auswertung der Ergebnisse. Hier seien vor allem die Bearbeitung der Rückstellmuster und seine Untersuchungen über die Risiken von gerinnungsaktiven Substanzen erwähnt sowie zahlreiche Diskussionen im Verlauf der gesamten Arbeit.

LEBENSLAUF

Am 10. Dezember 1957 wurde ich, Susanne Blessing, als Tochter des Dr. med. Hans Blessing und der Zita Blessing, geb. Gaupp, in Tübingen geboren.

Ab dem 9. April 1964 besuchte ich die Silcher-Schule in Tübingen; am 7. September 1967 wechselte ich auf das humanistische Gymnasium über, wo ich am 26. Mai 1976 das Abitur bestand.

Nach einem zweimonatigen Pflegepraktikum in der Tübinger Universitäts-Kinderklinik begann ich im Wintersemester 1976/77 mein Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Hier bestand ich am 25. August 1978 die ärztliche Vorprüfung und am 30. August 1979 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

An der vorliegenden Dissertation arbeitete ich von März 1979 bis April 1980.

Den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung bestand ich am 21. August 1981. Mein Praktisches Jahr absolvierte ich dann am Universitätsklinikum Tübingen mit Wahlfach HNO.

Am 5. Oktober und am 5. November 1982 bestand ich den schriftlichen bzw. mündlichen Teil des dritten Abschnittes der ärztlichen Prüfung.